

Aus der Kinderklinik  
der Justus Liebig-Universität Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Dost

**DIE POSTNATALE ENTWICKLUNG  
DER AGGLUTINABILITÄT DER ERYTHROZYTEN  
MIT A- UND B-SPEZIFITÄT**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
**Ursula Schlenther**  
aus Liegnitz

Gießen 1971



Die postnatale Entwicklung  
der Agglutininbildung des Serumtyps  
mit A- und B-Spezifität

Digitized by the Internet Archive  
in 2026

ausgegeben von  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
Ursula Schlenker  
aus Liegnitz

Gießen 1971



Aus der Kinderklinik  
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. H. Dost

**DIE POSTNATALE ENTWICKLUNG  
DER AGGLUTINABILITÄT DER ERYTHROZYTEN  
MIT A- UND B-SPEZIFITÄT**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der  
Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
**Ursula Schlenther**  
aus Liegnitz

Gießen 1971

Dekan: Professor Dr. med. H. G. L a s c h

Referent: Professor Dr. med. H. R i n d

Korreferent: Professor Dr. med. H. G. L a s c h



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                        | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. EINFÜHRUNG                                                                                          | 1     |
| Die Rezeptorenschwäche der A- und B-Erythrozyten bei Frühgeborenen.                                    |       |
| 2. EINLEITUNG                                                                                          | 2     |
| 2.1 Vorkommen der Blutgruppensubstanzen A und B.                                                       | 2     |
| 2.2 Die A- und B-Untergruppen.                                                                         | 3     |
| 2.21 Die A-Untergruppen.                                                                               | 3     |
| 2.22 Die B-Untergruppen.                                                                               | 3     |
| 2.3 Die Antikörper des menschlichen Serums.                                                            | 4     |
| 3. METHODIK                                                                                            | 8     |
| 3.1 Einführung.                                                                                        | 8     |
| 3.2 Die Testseren.                                                                                     | 9     |
| 3.3 Die Herstellung der Verdünnungsreihen.                                                             | 9     |
| 3.4 Die Gewinnung der Blutproben.                                                                      | 9     |
| 3.5 Die Bestimmung der Blutgruppen.                                                                    | 10    |
| 3.6 Die Reagentien und serologischen Hilfsmittel.                                                      | 10    |
| 3.7 Der Untersuchungsgang.                                                                             | 11    |
| 3.8 Versuche zur Methodik.                                                                             | 12    |
| 3.81 Die Änderung der Agglutinabilität der Erythrozyten durch längeres Stehenlassen der Aufschwemmung. | 12    |
| 3.82 Die Genauigkeit der Ablesung der Titer.                                                           | 12    |
| 3.9 Die Technik des Bromelase-Testes.                                                                  | 13    |
| 3.10 Die Technik des direkten Coombs-Testes.                                                           | 14    |

|                                                                          | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4. ERGEBNISSE                                                            | 15    |
| 4.1 Eigene Ergebnisse.                                                   | 15    |
| 4.11 Die Anzahl der Probanden.                                           | 15    |
| 4.12 Die A1-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter.                  | 15    |
| 4.13 Die A2-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter.                  | 19    |
| 4.14 Die B-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter.                   | 22    |
| 4.15 Die AB-Rezeptorenstärke bei Erwachsenen.                            | 24    |
| 4.16 Die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen mit dem Enzym Bromelin. | 27    |
| 4.2 Die Reifung der A- und B-Rezeptoren nach Schrifttumsangaben.         | 29    |
| 5. DISKUSSION                                                            | 32    |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG                                                       | 43    |
| LITERATURVERZEICHNIS                                                     | 44    |

## 1. EINFÜHRUNG

G. SCHELLONG (49) und F.J. GRUNDBACHER (22,24) stellten unabhängig voneinander fest, daß die Rezeptorenstärke der A- und B-Erythrozyten bei Frühgeborenen geringer ausgeprägt ist als bei reifen Neugeborenen und Erwachsenen. Auf Grund dieser Unreife der Rezeptoren tritt ein Morbus haemolyticus neonatorum infolge ABO-Inkompatibilität bei Frühgeborenen in der Regel nicht auf, weil nach der Geburt trotz Anwesenheit mütterlicher Immun-Antikörper gegen A bzw. B im kindlichen Serum im allgemeinen keine Hämolyse mit schnellem Serumbilirubinanstieg erfolgt.

Wird bei einem Frühgeborenen mit heterospezifischer Mutter-Kind-Konstellation (Mutter O, Kind A) dennoch wegen einer Hyperbilirubinämie am 4. - 6. Lebenstag eine Austauschtransfusion notwendig, kommt es bei Verwendung von A1-Blut eines Erwachsenen zu einer verstärkten Reaktion vorhandener Antikörper mit den rezeptorenstarken zugeführten Erythrozyten und dadurch zu einem hämolytischen Prozeß (50).

Erfahrungsgemäß ist bei der Bestimmung der Blutgruppe von Frühgeborenen die Differenzierung der Gruppe A in die Untergruppen A1 und A2 oft nicht möglich, was als weiterer Beweis dafür angesehen werden kann, daß die Blutgruppeneigenschaften nicht nur im Laufe des fetalen Lebens, sondern auch postnatal einem Reifungsprozeß unterworfen sind.

Falls es sich bei der Entwicklung der ABO-Rezeptoren wirklich um eine werdende Funktion im Sinne SALGE's \*) (46) handelt, ist zu erwarten, daß die Agglutinabilität der Erythrozyten reifer Neugeborener zwar stärker ist als die der Frühgeborenen, jedoch schwächer als die der Erwachsenen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war festzustellen, ob der Reifungsprozeß der Blutgruppenantigene nachgewiesen werden kann und wann er abgeschlossen ist.

\*) SALGE prägte den Begriff der "werdenden Funktion" für Leistungen des Säuglings, "die, in der Anlage vorhanden, erst während der ersten Lebenszeit zu wesentlicher Bedeutung sich entwickeln."

## 2. EINLEITUNG

### 2.1 Vorkommen der Blutgruppensubstanzen A und B

Substanzen wie die Antigene A und B kommen in der Natur weit verbreitet vor und sind außer bei dem Menschen auch bei Tieren, Pflanzen und Bakterien gefunden worden. Beim Menschen sind die Blutgruppenantigene nicht auf Erythrocyten und Speichel beschränkt, sondern können in den meisten Sekreten und Geweben in wasserlöslicher Form vorhanden sein. Die Fähigkeit, A- oder B-Antigene von Sekretorganen zu bilden (19), wird dominant vererbt und durch ein "Ausscheider"gen gesteuert (51,52). Die Blutgruppenantigene treten überall dort in hoher Konzentration auf, wo sich muköse Drüsen einzeln in Form von Becherzellen oder in höher organisierten Verbänden finden (zit. nach SPRINGER, 55).

GUREVITCH u. NELKEN (25,26) konnten die Antigene auf Thrombozyten durch direkte Agglutination mit Anti-A und Anti-B nachweisen. COOMBS u. BEDFORD (9) bestätigten das Ergebnis dadurch, daß sie Blutplättchen mit Anti-A sensibilisierten und sie anschließend mit A-Erythrozyten in Berührung brachten. Die A-Zellen hafteten stark an den sensibilisierten Thrombozyten, B- oder O-Zellen nicht so stark. Mit dieser Misch-Zell-Agglutinationstechnik bewiesen COOMBS, BEDFORD u. ROUILLARD (10), daß auch Epidermalzellen A- und B-Antigene haben, und zwar unabhängig davon, ob der Spender das "Ausscheider"gen besitzt oder nicht.

In der Tierwelt kommen Antigene vor, die mindestens einige der serologischen Eigenschaften der menschlichen A- und B-Substanzen haben. Wasserlösliche Blutgruppensubstanzen tierischen Ursprungs werden zur Neutralisierung von Isoagglutininen und zur Stimulierung von Immunisoantikörpern bei der Herstellung von Blutgruppenserum verwendet. Schweinemagenmucin stellt eine gute Quelle der A-Substanz dar, ausreichende Mengen von B-Substanz wurden im Pferdagemagenmucin gefunden (67).

## 2.2 Die A- und B-Untergruppen.

### 2.21 Die A-Untergruppen.

1911 gelang es v. DUNGERN und HIRSZFELD (13), die Blutgruppen A und AB in die Untergruppen A1 und A2 bzw. A1B und A2B aufzuteilen. Außer diesen kommen noch schwächere A-Formen vor, wie A3 und A4, jedoch sind A1 und A2 die wichtigsten. Ihre Unterscheidung läßt sich mit Anti-A1-Serum durchführen. Der für A1 spezifische Antikörper alpha 1 ist ein normaler Bestandteil des Anti-A. Durch Absorption eines Anti-A-Serums mit A2-Blutkörperchen erhält man Anti-A1.

Die Agglutinabilität der A-Untergruppen ist verschieden stark, und zwar nehmen die Titerwerte des Anti-A-Serums gegen rote Blutkörperchen in der Reihenfolge  $A1 > A1B > A2 > A2B$  ab (4).

Rote Blutkörperchen der Untergruppe A3 reagieren noch schwächer als die von A2B. Sie geben mit Anti-A-Seren eine charakteristische Agglutination, bei der neben kleinen, gleichmäßig verteilten Agglutinaten eine große Anzahl nicht agglutinierten Blutkörperchen vorhanden ist (18). Trennt man die freien von den agglutinierten Erythrozyten und versetzt sie mit einer weiteren Menge des Anti-A-Serums, dann wird ein Teil von ihnen ebenfalls agglutiniert, so daß man wieder ein Bild erhält, das mit dem ersten nahezu identisch ist (4).

Erythrozyten der Untergruppe A4 geben mit den meisten Anti-A-Seren, die von Menschen mit der Blutgruppe B gewonnen werden, keine Agglutination. Es zeigt sich jedoch eine schwache Reaktion mit Anti-A-Seren der Blutgruppe O (42).

### 2.22 Die B-Untergruppen.

Es kommen auch B-Untergruppen vor, jedoch läßt sich die Gruppe B nicht in B1 und B2 unterteilen, wie die Gruppe A in A1 und A2 (42).

MÄKELÄ und MÄKELÄ (35) entdeckten die Untergruppe Bv. In dem dazugehörigen Serum findet sich Anti-B-Agglutinin, das mit allen normalen B-Blutkörperchen reagiert, nur nicht mit Bv-Erythrozyten (5). Außerdem wurden noch die Untergruppen B3 (39) und Bw (32) beschrieben.

### 2.3 Die Antikörper des menschlichen Serums.

Als Proteine gehören die Antikörper zur Gruppe der Plasma- oder Seroglobuline. Da ihre Entstehung von der Zufuhr eines Antigens abhängig ist, werden sie auch als "Immunglobuline" bezeichnet. Sie besitzen wie andere Proteine antigene Eigenschaft, die auf bestimmte Determinanten zurückzuführen ist. Als Antikörper haben sie außerdem die Fähigkeit, mit dem Antigen, dem sie ihre Entstehung verdanken, spezifisch zu reagieren. Diese Spezifität beruht auf dem Besitz bestimmter Antideterminanten (antibody combining site, Haftstelle), die gleichsam das Negativ der Determinanten des Antigens darstellen. Sowohl beim Antigen als auch beim Antikörper ist die Spezifität auf strukturelle Eigenschaften zurückzuführen, die nicht nur auf einer besonderen Faltung der Polypeptidketten, sondern auch auf einer unterschiedlichen Aminosäuresequenz in dem Reaktionsbereich beruhen. Da die Proteinantigene mehrere verschiedene determinierende Gruppen besitzen, ist das entsprechende Antiserum heterogen. Die antideterminierenden Bezirke einer Population von Antikörpermolekülen, die gegen eine einzelne determinante Gruppe gebildet wurde, sind jedoch ebenfalls heterogen (57).

Je nach der Anzahl der Haftstellen pro Antikörpermolekül spricht man von mono-, bi- und pentavalenten Antikörpern. Die bivalenten Immunglobuline besitzen zwei antideterminierende Gruppen. Da sie meist mit plurivalenten Antigenen spezifisch reagieren, können sie umfangreiche Immunkomplexe bilden und werden deshalb auch mit den pentavalenten Immunglobulinen zusammen als "komplette" Antikörper bezeichnet. Zu ihnen gehören die Isoagglutinine Anti-A und Anti-B. Über die Ursache ihres Entstehens im Organismus und ihres regelmäßigen Auftretens im Serum als sog. "natürliche" Antikörper ist bisher nichts Genaues bekannt (4). SPRINGER (56) hält es allerdings für sehr wahrscheinlich, daß sie ebenfalls durch Immunisierungsvorgänge entstehen, da die Blutgruppensubstanzen im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet sind. Vererbt wird lediglich die Fähigkeit, Antikörper zu bilden.

Die monovalenten oder "inkompletten" Immunglobuline verfügen nach ihrem serologischen Verhalten nur über eine Haftstelle, so daß bei der Reaktion mit dem homologen Antigen nur eine Blockierung (Sensibilisierung) des Antigens eintritt. Sie wurden zuerst im Rh-System entdeckt, sind aber jetzt gegen alle bisher bekannten Blutgruppenantigene gefunden worden (4). Ihre blockierende Natur läßt sich dadurch beweisen, daß man in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Erythrozyten mit einem Serum versetzt, das gegen sie gerichtete inkomplette Antikörper enthält. Nach der für die Sensibilisierung erforderlichen Zeit fügt man zu den Blutkörperchen Agglutinine der gleichen Spezifität hinzu. Es tritt keine Agglutination ein, da die Erythrozyten bereits durch inkomplette Antikörper sensibilisiert wurden. WIENER (64) gab eine Methode an, die den direkten Nachweis inkompletter Antikörper ermöglicht. Er schwemmte die Erythrozyten in einem Albuminmilieu auf und hielt Kochsalzlösung von dem Reaktionsgemisch fern. Als Albuminmedium erwies sich menschliches AB-Serum als geeignet. Er erklärte die Konglutinationsreaktion folgendermaßen: Die inkompletten Antikörper binden sich in dem Reaktionsgemisch sogleich an die Erythrozyten. Zu derartigen "sensibilisierten" Blutkörperchen besitzt das in dem menschlichen Serum vorhandene "Konglutinin" eine Affinität, so daß es zu einer Zusammenlagerung der Erythrozyten kommt. Bei dem Konglutinin soll es sich um ein Eiweißaggregat handeln. Man fand jedoch, daß auch andere kolloidale Stoffe, von SPIELMANN (54) Supplemente genannt, gleiche Wirkung wie das Konglutinin aufweisen können. Heute verwendet man vielfach 20 %iges Rinderalbumin, dem man noch die Fähigkeit zuschreibt, geringgradige Reaktionen verstärken zu können (12).

Elektrophoretische Untersuchungen zeigten, daß die Immunglobuline verschiedenen Gamma-Globulin- und Beta-Globulinfraktionen zuzuordnen sind. Man unterscheidet heute folgende fünf Klassen: Ig G, Ig M, Ig A, Ig D und Ig E. Die Immunglobuline dieser Klassen weisen als Antikörper gegenüber einem bestimmten Antigen eine fast gleichartige Spezifität auf, sie unterscheiden sich jedoch hauptsächlich in struktureller Hinsicht, in ihrer antigenen Eigenschaft und in ihrer biologischen Aktivität (z.B. Komplementbindungsfähigkeit) (57).

Zur ersten Klasse (Ig G) gehören Gamma-Globuline, von denen jedes Molekül aus zwei leichten (L-Ketten) und zwei schweren Polypeptidketten (H-Ketten) zusammengesetzt ist. Bei Makroglobulinen der Ig M-Klasse und bei Polymeren der Ig A-Klasse liegt ein Vielfaches dieser Untereinheit vor. Die leichten Ketten haben zwei antigen verschiedene Eigenschaften, die als K-Ketten sowie als  $\lambda$ -Ketten bezeichnet werden (7). Bei jeder Immunglobulinklasse liegen beide Typen vor (8), während Myelomproteine und pathologische Makroglobuline jeweils nur eine der beiden antigenspezifischen leichten Ketten besitzen. Während es von den leichten Ketten nur die beiden genannten Typen gibt, zeigen die schweren Polypeptidketten deutliche Unterschiede in ihrer antigenen Eigenschaft, wodurch man die einzelnen Immunglobulinklassen voneinander unterscheiden kann. Die H-Ketten der Ig G-Moleküle, die als  $\gamma$ -Ketten bezeichnet werden, lassen sich noch in vier Untereinheiten aufteilen. Der größte Teil der Antikörper der Ig G-Klasse (7S) ist bivalent. Ihre antideterminierenden Gruppen werden jeweils von den N-terminalen Enden der L-Ketten und H-Ketten gebildet (57).

Zu den Immunglobulinen der Ig M-Klasse (19S) zählen Gamma- und Beta-Globuline. In diese Gruppe gehören auch die Isoagglutinine und kompletten Rhesus-Antikörper des Menschen. Die Antikörper der Ig M-Klasse sind pentavalent. Sie bestehen aus fünf Untereinheiten Ig M<sub>S</sub> mit zusammen 10 potentiell antideterminierenden Gruppen, da jede Untereinheit wiederum aus zwei L-Ketten und zwei H-Ketten ( $\mu$ -Ketten) zusammengesetzt ist. Jede Untereinheit verhält sich jedoch wie ein monovalenter Antikörper, verfügt also nur über eine reaktionsfähige Gruppe. Man nimmt nun an, daß die fünf reaktionsfähigen Haftstellen zur Oberfläche hin gerichtet sind, während sich die fünf potentiellen antideterminierenden Gruppen mehr im Inneren des Moleküls befinden (58). Im Verlauf einer Immunisierung treten die Antikörper der Ig M-Klasse zeitlich früher auf als die der Ig G-Klasse. Da monovalente Antikörper ebenfalls in einem frühen Stadium der Immunisierung gebildet werden, läßt sich vermuten, daß sie entweder bereits auseinandergefallene Einheiten eines Ig M-Moleküls darstellen oder Untereinheiten, die sich noch nicht zum kompletten Ig M-Molekül zusammengelagert haben. Die Immunglobuline der Ig M-Klasse unterscheiden sich auch dadurch von denen der

Ig G-Klasse, daß sie stärker zur Komplementbindung und damit zur Hämolyse neigen (45) und eine stärkere agglutinierende Wirkung zeigen (21).

Die Antikörper der Ig A-Klasse wurden zuerst bei Patienten mit multiplem Myelom entdeckt (20). In diese Gruppe gehören ebenfalls Gamma- und Beta-Globuline. Sie sind im Serum als Reagine bei Allergikern (16) und als Blutgruppen-Isoagglutinine (29) enthalten, außerdem fand man sie im Speichel, Kolostrum (61), in der Tränenflüssigkeit und in Gastrointestinalsekreten (6), im Nasensekret (30) und in der Waschlüssigkeit von Tracheobronchialspülungen (30). Die Immunglobuline der Ig A-Klasse liegen in zwei Formen vor: eine monomere mit einer Sedimentationskonstante zwischen 7S und 8S und eine polymere, die mit 8 - 18S sedimentiert (41). Die monomere Form besteht ebenfalls aus zwei L-Ketten und zwei H-Ketten ( $\alpha$ -Ketten), die polymere stellt ein Vielfaches davon dar. Beide Formen von Ig A mit Anti-A-Isoagglutinineigenschaft zeigen volle agglutinierende Wirkung (28), während sie in Gegenwart von Komplement nicht hämolysieren (29).

Die Antikörper der Ig D-Klasse sind im Normalserum nur in geringen Spuren vorhanden. Sie besitzen wie die anderen Klassen der Immunglobuline zwei L-Ketten und zwei H-Ketten ( $\delta$ -Ketten). Ihre Spezifität verdanken sie wiederum der Struktur der H-Ketten (57).

Bei der Ig E-Klasse handelt es sich um Immunglobuline, die als Reagine in Allergikerseren vorkommen sollen (27).

Die Isoagglutinine des Menschen treten deshalb sowohl als Ig M als auch als Ig A in Erscheinung, da gegen eine einfache Determinante mit bestimmter Spezifität Immunglobuline verschiedener Klassen gebildet werden können (40). Ihre antideterminierenden Bezirke liegen wahrscheinlich wie bei den Ig G-Molekülen im Bereich der N-terminalen Enden der L- und H-Ketten (57).

### 3. METHODIK

#### 3.1 Einführung

Ganz allgemein lassen sich Antigene entweder durch die Reaktion mit entsprechenden Antikörpern nachweisen, wobei es zur Präzipitation, Komplementbindung oder Agglutination kommt, oder dadurch, daß sie in einem Organismus die Bildung von Antikörpern induzieren.

Wendet man die erste Methode zum Nachweis der Blutgruppensubstanzen an, kommt es auf Grund der zellulären Bindung der Antigene zur Agglutination der Erythrozyten. Dazu ist eine bestimmte Mindestkonzentration der Antikörper notwendig. Ihre Größe hängt bei konstanter Erythrozytenmenge ab von der Agglutinabilität der roten Blutkörperchen. Da die Testseren nicht standardisiert sind, d. h. keine einheitliche Menge von Antikörpern enthalten, läßt sich der Nachweis nicht quantitativ durchführen. Um dennoch verschiedene Antigenstärken unterscheiden zu können, stellten wir uns für alle eigenen Untersuchungen von einem bestimmten Testserum drei Verdünnungsreihen her und erhielten auf diese Weise ein System unterschiedlicher Antikörperkonzentrationen, das uns die Differenzierung zwischen mehreren Agglutinabilitätsgraden ermöglichte. Je niedriger die Konzentration der Antikörper war, die gerade noch zu einer Agglutination führte, um so stärker war die Agglutinabilität der Erythrozyten, um so ausgereifter mußten die Blutgruppenantigene sein. Diejenige Testserumverdünnung, mit der die Erythrozyten gerade noch eine Reaktion zeigten, wurde als Titer angegeben. Er stellt ein Maß für die Agglutinabilität der roten Blutkörperchen dar, damit ein Maß für den Reifungsgrad der Blutgruppensubstanzen.

Um die Entwicklung der Antigene A und B nach der Geburt zu verfolgen, wurden entsprechende Blutproben von Kindern aller Reifegrade und Altersstufen mit denen Erwachsener verglichen. Der Anstieg der Titerhöhe mit dem Reifegrad und Alter der Kinder war Ausdruck der Entwicklung der Antigene.

### 3.2 Die Testeren

Die von hyperimmunisierten menschlichen Spendern gewonnenen Immun-Anti-A- bzw. -Anti-B-Seren sind dadurch charakterisiert, daß sie außer Agglutininen reichlich Antikörper vom inkompletten Typ und wirksame spezifische Anti-A- oder Anti-B-Hämolysine besitzen. Die Hämolysintiter sind jedoch wesentlich niedriger als die Agglutinintiter derselben Seren. Inkomplette Antikörper Anti-A und Anti-B lassen sich aber auch in Immunsereen schwer nachweisen, da ihr Vorhandensein durch Anti-A- und Anti-B-Agglutinine überdeckt wird (4).

### 3.3 Die Herstellung der Verdünnungsreihen

Auf Grund ihres Gehaltes an kompletten und inkompletten Antikörpern wurden die von uns verwendeten Testseren sowohl mit physiologischer Kochsalzlösung als auch mit 20%igem Rinderalbumin verdünnt. Um stets gleich wirksame Seren zur Verfügung zu haben, wurden die benötigten Verdünnungen aus einer Charge anfangs in genügender Menge hergestellt und in kleinen Fläschchen im Kühlschrank bei 2 - 4° C aufgehoben. Die Stammlösungen 1:2, 1:3 und 1:5 wurden mit geeichten Vollpipetten angesetzt und drei geometrische Verdünnungsreihen mit dem Faktor 2 bis zu den Endverdünnungen 1:1024, 1:768 und 1:640 hergestellt. Die Wirksamkeit der einzelnen Verdünnungen wurde in größeren Abständen an Erythrozyten eines Erwachsenen kontrolliert, ein Nachlassen des Titers war nicht zu verzeichnen.

### 3.4 Die Gewinnung der Blutproben

Die Kinder stammten von der Frühgeborenenabteilung, den Stationen und aus der Poliklinik der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität, sowie aus der Universitäts-Frauenklinik und aus Kinderheimen in Gießen und Fulda. Zu den Erwachsenen gehörten Mütter der untersuchten Kinder, Studenten, Krankenschwestern und Blutspender. Alle Blutproben bestanden aus ungefähr 8 - 10 Tropfen Kapillarblut, das bei den Neugeborenen und jungen Säuglingen aus der Ferse, bei den älteren Kindern und Erwachsenen aus der Fingerbeere entnommen und in ein mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Zentrifugenröhrchen übertragen wurde.

### 3.5 Die Bestimmung der Blutgruppen

Da für die Untersuchungen nur Blut der Gruppen A, B und AB verwendet werden konnte, mußten zunächst die Blutgruppen der in Frage kommenden Probanden bestimmt werden. Die Bestimmung erfolgte mit der Röhrchenmethode, die in üblicher Weise durchgeführt wurde: Das in physiologischer NaCl-Lösung aufgefangene Blut wurde zentrifugiert, von einem kleinen Teil des Erythrozytensedimentes eine 2%ige Suspension im NaCl-Milieu hergestellt, ein Tropfen dieser Aufschwemmung mit einem Tropfen des korrespondierenden Testserums 1' bei 320 g (44) zentrifugiert, abgelesen. Der Rhesusfaktor D wurde auf die gleiche Weise ermittelt, zur Bestimmung der übrigen Rh-Faktoren mußten die Röhrchen nach dem Mischen von Testserum und Erythrozytensuspension 30' bei 37° C im Wasserbad inkubiert werden, erst dann wurde zentrifugiert und abgelesen. Die Differenzierung der A-Untergruppen erfolgte mit Anti-A1-Phytagglutinin und Anti-H-Phytagglutinin in üblicher Weise.

### 3.6 Die Reagentien und serologischen Hilfsmittel

Bei den Untersuchungen kamen folgende Reagentien und serologischen Hilfsmittel zur Anwendung.

- 1) Die Testseren Anti-A und Anti-B der Firma  
DADE REAGENTS, Inc. Miami Florida, USA,  
die von hyperimmunisierten menschlichen  
Spendern gewonnen wurden.  
Anti-A:  
LOT NO A-385 DC  
CATALOG NO B-4632-1  
Anti-B:  
LOT NO B-498 CX  
CATALOG NO B-4632-2
- 2) 0,85%ige NaCl-Lösung.
- 3) 20%iges Rinderalbumin.
- 4) Geeichte 1 ml und 2 ml-Pipetten, Einteilung in Hundertstel-Millimeter.
- 5) Mikroliterpipette Marburg 100 µl, Fa.  
Eppendorf Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH,  
Hamburg.

- 6) Zentrifugenröhrchen (Spitzröhrchen).
- 7) Präzipitinröhrchen (50 mm Länge x 5,5 mm lichte Weite).

### 3.7 Der Untersuchungsgang

Sämtliche Blutproben wurden innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme untersucht.

Bei geeigneter Blutgruppe wurde der restliche Teil des Erythrozytensedimentes 2 mal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und nach dem letzten Waschvorgang der Überstand mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe möglichst vollständig abgesaugt. In zwei mit 'Albumin' und 'NaCl' markierte Zentrifugenröhrchen wurden je 0,09 ml von dem nahezu NaCl-freien Erythrozytensediment gegeben, dazu kamen in das eine Röhrchen 2,91 ml 20%iges Rinderalbumin und in das andere die gleiche Menge physiologische NaCl-Lösung. Beide Röhrchen enthielten jetzt 3 %ige Suspensionen. Anschließend wurden 27 Präzipitinröhrchen mit den reziproken Zahlen der einzelnen Verdünnungsstufen (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 32, 40, 48, 64, 80, 96, 128, 160, 192, 256, 320, 384, 512, 640, 768, 1024) gekennzeichnet und in jedes Röhrchen 0,1 ml von der 3 %igen Suspension in Kochsalz gegeben. Sodann wurden je 0,1 ml von den im Kühlschrank aufbewahrten Verdünnungen des korrespondierenden Antiserums mit physiologischer NaCl-Lösung entsprechend der Markierung auf den Röhrchen hinzugesetzt, die Röhrchen gut geschüttelt und 2' bei 80 g (44) zentrifugiert. Das Sediment wurde über einer indirekten Lichtquelle leicht aufgeschüttelt und auf Agglutination geprüft. Dabei wurde nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen:

Komplette Agglutination - großes Agglutinat in klarer Flüssigkeit = +++  
 Agglutinat in 2-3 Klumpen zerfallen - umgebende Flüssigkeit leicht gefärbt = ++  
 Mehr als 3 Klumpen - mit bloßem Auge deutlich sichtbare Agglutination = +

Die Verdünnung, bei der noch eine deutlich sichtbare Agglutination zu erkennen war, wurde als Titer angegeben.

In analoger Weise wurde mit den in Albumin aufgeschwemmten Erythrozyten verfahren.

### 3.8 Versuche zur Methodik

#### 3.81 Die Änderung der Agglutinabilität der Erythrozyten durch längeres Stehenlassen der Aufschwemmung.

Um festzustellen, ob sich die Agglutinabilität der Erythrozyten durch längeres Stehenlassen einer Aufschwemmung ändert, wurden die Titer von sechs verschiedenen Blutproben bis zum achten Tag nach der Entnahme mehrmals ermittelt. Die Bestimmungen erfolgten im NaCl-Milieu. Es ergab sich, daß die Titer von fünf Blutproben am vierten Tag um eine Zwischenstufe abgesunken waren. Am achten Tag lagen alle Titer um eine ganze Stufe niedriger als die Ausgangswerte (Tab. 1).

| ZEIT     | BLUTGRUPPEN |            |            |            |            |            |
|----------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|          | A1 Rh+      | A1 Rh+     | A1 Rh+     | A1 rh-     | B Rh+      | B Rh+      |
| 1 -2.Tag | 640         | 640        | 640        | 640        | 512        | 512        |
| 3. "     | 640         | 640        | <u>512</u> | 640        | 512        | <u>384</u> |
| 4. "     | <u>512</u>  | 640        | <u>512</u> | <u>512</u> | <u>384</u> | <u>384</u> |
| 5. "     | 512         | <u>512</u> | 512        | 512        | 384        | 384        |
| 6. "     | 384         | 512        | 384        | 384        | 320        | 384        |
| 7. "     | 384         | 384        | 384        | 320        | 256        | 320        |
| 8. "     | <u>320</u>  | <u>320</u> | <u>320</u> | <u>320</u> | <u>256</u> | <u>256</u> |

Tab. 1: Die Abnahme der Agglutinabilität der Erythrozyten von sechs Blutproben im Laufe von acht Tagen. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um die reziproken Zahlen der im NaCl-Milieu ermittelten Titer.

Da die Agglutinabilität der Erythrozyten mit dem Alter der Blutproben abnimmt, wurden alle Proben innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme untersucht, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch zu alte Blutproben zu vermeiden.

#### 3.82 Die Genauigkeit der Ablesung der Titer.

Um die Genauigkeit der Ablesung zu prüfen, wurden von 5 Blutproben die Titer in beiden Verdünnungsmedien je 5mal bestimmt. Dabei zeigten sich bei 4 Untersuchungen im Kochsalzmilieu Differenzen um eine Zwischenstufe, 3 Bestimmungen in Albumin ergaben ebenfalls einen Unterschied um den gleichen Wert.

Die Tabellen 2 und 3 geben die Ergebnisse wieder:

#### NaCl-Milieu

| Blutgruppe | 1   | 2          | 3          | 4          | 5          |
|------------|-----|------------|------------|------------|------------|
| A1 Rh+     | 640 | 640        | 640        | <u>512</u> | 640        |
| A1 Rh+     | 640 | <u>512</u> | 640        | 640        | <u>512</u> |
| A1 rh-     | 640 | 640        | <u>512</u> | 640        | 640        |
| A2 Rh+     | 384 | 384        | 384        | 384        | 384        |
| B Rh+      | 512 | 512        | 512        | 512        | 512        |

#### Albumin-Milieu

| Blutgruppe | 1   | 2          | 3   | 4   | 5   |
|------------|-----|------------|-----|-----|-----|
| A1 Rh+     | 128 | 128        | 128 | 128 | 128 |
| A1 Rh+     | 96  | <u>128</u> | 96  | 96  | 96  |
| A1 rh-     | 128 | <u>96</u>  | 128 | 128 | 128 |
| A2 Rh+     | 64  | 64         | 64  | 64  | 64  |
| B Rh+      | 80  | 80         | 80  | 64  | 80  |

Tabellen 2 und 3: Abweichungen der Titer von 5 verschiedenen Blutproben bei je 5 Bestimmungen im NaCl- und Albumin-Milieu. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um die reziproken Zahlen der ermittelten Titer.

Daraus ist ersichtlich, daß die Titer bei mehrmaliger Kontrolle nur unwesentlich voneinander abweichen, die Ablesung also ziemlich genau ist. Andererseits kann man diesen Tabellen entnehmen, daß bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen Differenzen um eine Zwischenstufe nicht sehr viel besagen.

#### 3.9 Die Technik des Bromelase-Testes.

Das Enzym Bromelain wird von der Firma DADE REAGENTS Inc. in Miami, USA, hergestellt und unter dem Namen "Bromelase" in den Handel gebracht. Es gehört zur Gruppe der proteolytischen Enzyme, die die meisten Antigen-Antikörper-Reaktionen verstärken sollen. Zu 0,1 ml Erythrozytenaufschwemmung und 0,1 ml Testserumverdünnung in physiologischer Kochsalzlösung werden 2 Tropfen Bromelase hinzugefügt, gut gemischt, 10-15 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen und 2 Minuten bei 80 g zentrifugiert.

Anschließend wird das Sediment über einer indirekten Lichtquelle leicht aufgeschüttelt und die Reaktion makroskopisch abgelesen.

### 3.10 Die Technik des direkten Coombs-Testes.

In acht Fällen von ABO-Inkompatibilität bei reifen Neugeborenen kam der direkte Coombstest zur Anwendung. Bei seiner Durchführung wurde Vollblut verwendet, das aus einer Vene entnommen und mit Anti-Coagulans versetzt wurde.

10 Tropfen Blut werden 4mal gründlich mit dem zehnfachen Volumen physiologischer NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem letzten Waschprozeß wird so viel Überstand abgesaugt, daß eine 40 bis 50%ige Suspension der Erythrozyten in Kochsalzlösung zurückbleibt. Auf einem Objektträger werden ein großer Tropfen des Coombs-Serums und ein etwas kleinerer Tropfen Erythrozytensuspension nebeneinander gebracht und mit einem Holzstäbchen gut vermischt. Anschließend wird diese Mischung unter ständig rotierender Bewegung des Objektträgers über einer indirekten Lichtquelle beobachtet. Bei positiver Reaktion tritt die Agglutination innerhalb von zwei Minuten ein.

#### 4. ERGEBNISSE

##### 4.1 Eigene Ergebnisse.

##### 4.11 Anzahl der Probanden.

Wir untersuchten die Erythrozyten von 175 Kindern und 104 Erwachsenen. Davon entfielen auf die einzelnen Blutgruppen:

|                     | A  | A1  | A2 | B  | AB |
|---------------------|----|-----|----|----|----|
| Frühgeborene        | 22 |     | 1  | 3  |    |
| Reifgeborene Kinder |    | 106 | 14 | 29 |    |
| Erwachsene          |    | 60  | 10 | 21 | 13 |

##### 4.12 Die A1-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter.

Die 1. Abbildung zeigt die Untersuchungsergebnisse für die Blutgruppe A1 bei Frühgeborenen, reifgeborenen Kindern und Erwachsenen.

Wie zu ersehen ist, wurden im Albumin-Milieu wesentlich niedrigere Titer ermittelt als in physiologischer Kochsalzlösung. Aus den Diagrammen wird deutlich, daß die Titerhöhe der Erythrozyten mit dem Alter der Kinder zunimmt. Mit acht bis zwölf Monaten werden die bei Erwachsenen gefundenen Werte erreicht. Offenbar ist zu diesem Zeitpunkt die Entwicklung der Agglutinabilität der Erythrozyten abgeschlossen.

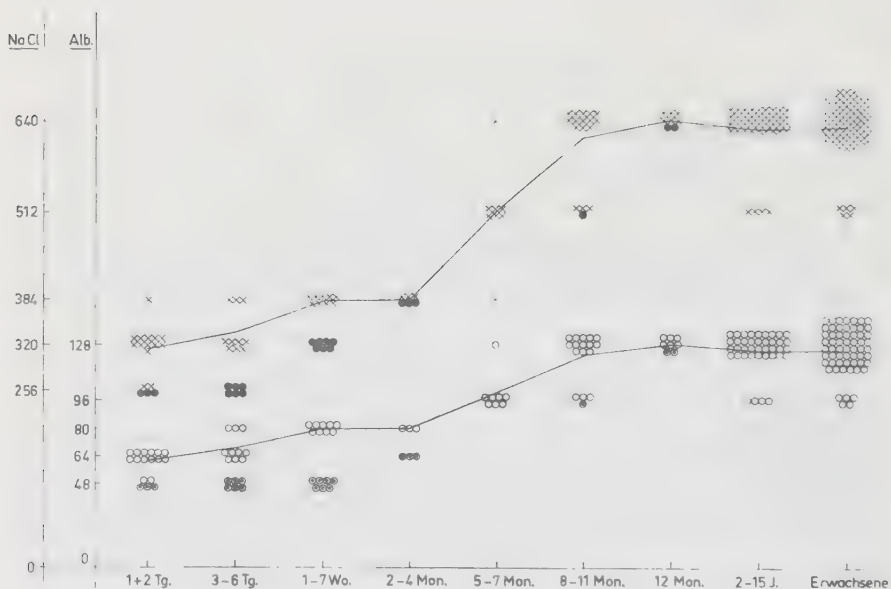


Abb. 7: Untersuchungsergebnisse für die Blutgruppe A1.

Auf den Ordinaten sind die im NaCl- und Albumin-Milieu ermittelten reziproken Titerwerte, auf der Abszisse die Altersgruppen aufgetragen.

- Frühgeborene, NaCl-Milieu.
- Frühgeborene, Albumin-Milieu.
- x Reifgeborene und Erwachsene, NaCl-Milieu.
- o Reifgeborene und Erwachsene, Albumin-Milieu.
- x—x Mittelwertskurven für Reifgeborene und Erwachsene.
- o—o

Bei den Frühgeborenen liegen die Titer in den ersten Lebenswochen im Ganzen um eine Zwischenstufe niedriger als bei den reifen Kindern. Gegen Ende des ersten Lebensjahres scheinen sich die Werte anzugleichen.

Die Altersgruppeneinteilung richtete sich nach den Titerwerten. Trat z.B. mit zunehmendem Alter eine nächsthöhere Titerstufe gehäuft auf, begann eine neue Gruppe.

Die erste Altersgruppe umfaßt Kinder im Alter bis zu zwei Tagen. In diese Gruppe gehören drei Frühgeborene, deren Erythrozyten in physiologischer NaCl-Lösung einen Titer von 1:256 aufwiesen. Im Albumin-Milieu betrug der Wert 1:48. Zwei dieser Frühgeborenen hatten die Blutgruppe A Rh+. Sie wogen bei der Geburt 1500 und 1760 g. Das dritte Frühgeborene hatte ein Geburtsgewicht von 1900 g und war rh-negativ. Die roten Blutkörperchen zweier reifer Neugeborener verhielten sich in Bezug auf ihre Agglutinabilität wie die Erythrozyten der drei Frühgeborenen. Beide Kinder kamen im Alter von drei bzw. fünf Stunden zur Austauschtransfusion in die Klinik. Das drei Stunden alte Neugeborene hatte ein Geburtsgewicht von 3100 g, das andere wog bei der Geburt 2800 g. Beide hatten die Blutgruppe A Rh+, bei ihren Müttern wurden die Gruppen O Rh+ und O rh- bestimmt. In beiden Fällen fiel der direkte Coombs-Test positiv aus.

Von elf reifen Kindern dieser Altersgruppe, deren Erythrozyten Titer von 1:320 bzw. 1:64 aufwiesen, hatten drei die Blutgruppe A rh-, vier die Gruppe A Rh+ und die restlichen vier die Gruppe A1 Rh+. Das weibliche Neugeborene, dessen Erythrozyten Titer von 1:384 und 1:64 zeigten, war zwei Tage alt, hatte die Blutgruppe A1 Rh+ und wog bei der Geburt 3100 g. Aus den Titern der vierzehn reifen Neugeborenen der ersten Altersgruppe ergaben sich die Mittelwerte 315,4 und 61,7.

In der nächsten Altersgruppe wurden drei bis sechs Tage alte Neugeborene zusammengefaßt. Die roten Blutkörperchen von sechs Frühgeborenen wiesen in physiologischer Kochsalzlösung einen Titer von 1:256 auf, im Albumin-Milieu betrug der Wert 1:48. Jeweils zwei dieser sechs Frühgeborenen waren drei und vier Tage alt, jeweils eines fünf und sechs Tage. Die Erythrozyten

dreier reifer Kinder zeigten bereits Titer von 1:384 und 1:80. Alle drei hatten die Blutgruppe A1 Rh+ und ein Geburtsgewicht von über 3500 g. Bei sieben reifen Neugeborenen dieser Altersgruppe wurden Werte von 1:320 und 1:64 bestimmt. Fünf dieser sieben Kinder hatten die Blutgruppe A1 Rh+, während bei den anderen beiden noch nicht zwischen A1 und A2 differenziert werden konnte. Alle zehn reifen Neugeborenen der zweiten Altersgruppe waren nicht älter als vier Tage. Aus ihren Titern wurden die Mittelwerte 339,2 und 68,8 errechnet.

In der dritten Altersgruppe (1 - 7 Wochen) wiesen die Erythrozyten von sieben Frühgeborenen im Kochsalzmilieu bereits einen Titer von 1:320 auf, während er im Albumin-Milieu noch 1:48 betrug. Zu diesem Kollektiv gehörte ein fünf Wochen altes weibliches Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht von 1450 g und der Blutgruppe A rh-, dessen rote Blutkörperchen schon einmal untersucht wurden. Es zählte bereits mit zur zweiten Altersgruppe. Der Titeranstieg war deutlich feststellbar. Bei neun reifen Kindern wurde in physiologischer NaCl-Lösung ein Titer von 1:384 ermittelt, im Albumin-Milieu betrug er 1:80.

Bei den Kindern der vierten Altersgruppe konnte im NaCl-Milieu zwischen Frühgeborenen und reifen Säuglingen in der Titerhöhe kein Unterschied mehr festgestellt werden, während sich in Albumin noch eine Differenz von einer Zwischenstufe ergab. Die Erythrozyten der drei reifgeborenen Kinder wiesen in physiologischer Kochsalzlösung einen Titer von 1:384 auf, in Albumin einen Wert von 1:80. Bei den drei Frühgeborenen betrug der Titer im Albumin-Milieu 1:64. Zwei von ihnen gehörten bereits mit zur 3. Altersgruppe.

In der 5. Gruppe handelte es sich bei dem Kind, dessen Erythrozyten bereits einen Titer von 1:640 bzw. 1:128 aufwiesen, um einen sieben Monate alten weiblichen Säugling mit der Blutgruppe A1 Rh+, sein Geburtsgewicht betrug 3600 g. Das Kind, bei dem in physiologischer NaCl-Lösung ein Titer von 1:384

und im Albumin-Milieu einer von 1:96 bestimmt wurde, war sechs Monate alt, hatte die Blutgruppe A1 Rh+ und stand wegen einer Mukoviszidose unter fortlaufender klinischer Kontrolle. Sechs reifgeborene Säuglinge hatten einen Titer von 1:512 in Kochsalzlösung, im Albumin-Milieu betrug der Wert 1:96. Es ergaben sich die Mittelwerte 512 und 100.

In der 6. Altersgruppe wiesen die Erythrozyten von 13 reifen Säuglingen Titer von 1:640 und 1:128 auf, während drei reifgeborene rh-negative Kinder und ein frühgeborener Säugling Werte von 1:512 und 1:96 hatten. Im Gegensatz zu den drei rh-negativen Kindern waren die anderen alle Rh-positiv. Die Mittelwerte dieser Altersgruppe betrugen 616 und 122.

Bei den zwölf Monate alten Kindern verhielten sich die Titer bei den zwei Früh- und sechs Reifgeborenen zum ersten Mal völlig gleich. Die Werte betrugen 1:640 und 1:128.

Die Erythrozyten von 36 Kindern der 8. Altersgruppe zeigten dieselben Titer wie die zwölf Monate alten Säuglinge, während vier Kinder Werte von 1:512 bzw. 1:96 aufwiesen. Es ergaben sich die Mittelwerte 627,2 und 124,8.

Die roten Blutkörperchen von 55 Erwachsenen hatten ebenfalls die Titer 1:640 und 1:128, während bei fünf Erwachsenen Werte von 1:512 und 1:96 bestimmt wurden. Die Mittelwerte betrugen 629,3 und 125,3.

#### 4.13 Die A2-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter.

Die zweite Abbildung gibt die Ergebnisse für die Blutgruppe A2 wieder.

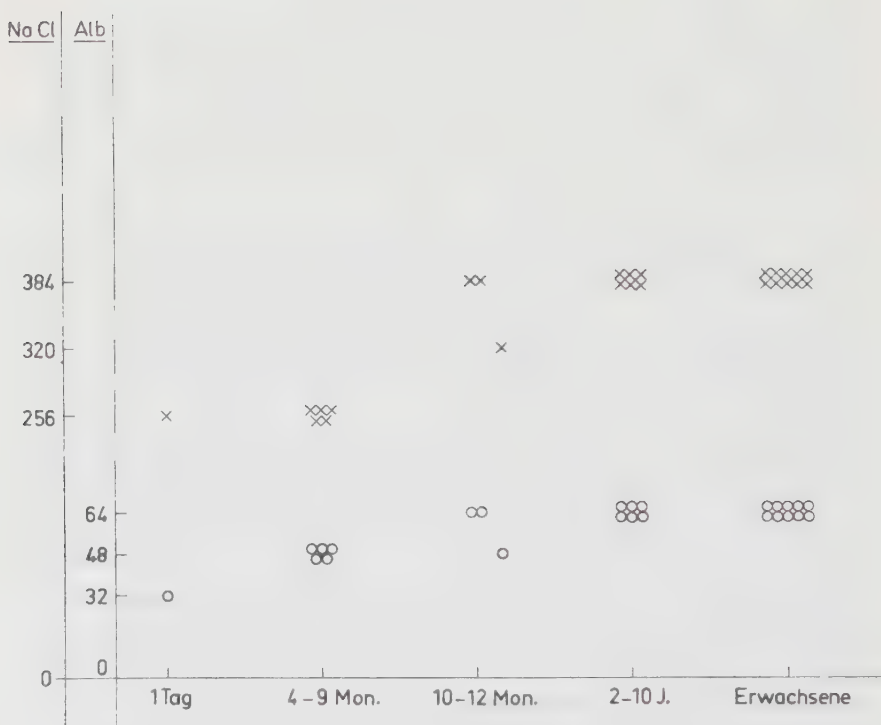


Abb. 2: Untersuchungsergebnisse für die Blutgruppe A2.  
 Auf den Ordinaten sind die im NaCl- und Albumin-Milieu ermittelten reziproken Titerwerte, auf der Abszisse die Altersgruppen aufgetragen.  
 x Ergebnisse im NaCl-Milieu.  
 o Ergebnisse im Albumin-Milieu.

Auf Grund der Seltenheit der Eigenschaft A2 sind die einzelnen Gruppen nur klein. Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, ist die Agglutinabilität der A2-Erythrozyten erheblich geringer als die der zur Gruppe A1 gehörenden roten Blutkörperchen. Bei Erwachsenen liegen die Titer im NaCl-Milieu um zwei Zwischenstufen, in Albumin um eine ganze Stufe niedriger. Auffallend war, daß bei dem 24 Stunden alten Neugeborenen mit den Titern 1:256 und 1:32 die Blutgruppe A2 bestimmt werden konnte, obwohl sich bei den meisten wenige Tage alten Säuglingen noch nicht zwischen A1 und A2 differenzieren ließ. Es handelte sich bei dem Neugeborenen um ein drei Wochen vor dem Termin geborenes unreifes Mädchen mit dem Geburtsgewicht von 2450 g. Mit Ausnahme dieses Kindes wurde bei allen von uns untersuchten 17 Frühgeborenen mit der Blutgruppe A, die nicht älter als fünf Wochen waren, nur die Gruppe A ermittelt, bei den älteren A1. Von den 24 reifen Neugeborenen der Altersgruppen 1 und 2 (Abbildung 1) wurde bei 13 die Blutgruppe A1 bestimmt, den restlichen 11 konnte weder A1 noch A2 zugeordnet werden. Waren die reifen Neugeborenen älter als vier Tage, gelang regelmäßig die Differenzierung in A1 und A2. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse wieder.

| Blutgruppe | FRÜHGEBORENE |             | n  | REIFGEBORENE |          | n  |
|------------|--------------|-------------|----|--------------|----------|----|
|            | Alter        |             |    | Alter        |          |    |
|            | 1.+2.Tg.     | 3.Tg.-5.Wo. |    | 1.+2.Tg.     | 3.+4.Tg. |    |
| A          | 3            | 13          | 16 | 9            | 2        | 11 |
| A1         |              |             |    | 5            | 8        | 13 |
| A2         | 1            |             | 1  |              |          |    |
| -----      |              |             |    |              |          |    |
| n          | 4            | 13          | 17 | 14           | 10       | 24 |

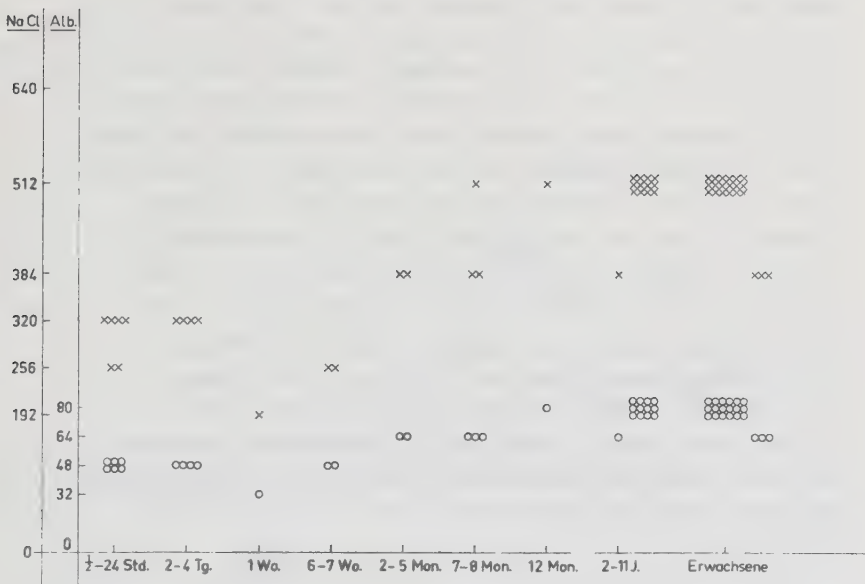
Tab. 4: Verteilung der Untergruppen A1 und A2 bei 17 jungen Frühgeborenen und 24 reifen Neugeborenen mit der Blutgruppe A.

Fünf 4 - 9 Monate alte reifgeborene Säuglinge mit der Blutgruppe A2 wiesen Titer von 1:320 und 1:48 auf, während die Erythrozyten von zwei Säuglingen der 3. Altersgruppe Werte von 1:384 und 1:64 zeigten. Der eine Säugling war 10 Monate, der andere 12 Monate alt. Bei einem weiteren 10 Monate alten Kind betrugen die Titer jedoch noch 1:320 und 1:48. Die Agglutinabilität der roten Blutkörperchen von sechs 2 - 10jährigen Kindern verhielt sich wie die der zehn Erwachsenen. Die Erythrozyten wiesen Titer von 1:384 und 1:64 auf. Es scheint also auch für die Erythrozyten der Blutgruppe A2 zuzutreffen, daß ihre Agglutinabilität gegen Ende des ersten Lebensjahres ihre maximale Stärke erreicht.

#### 4.14 Die B-Rezeptorenstärke in Abhängigkeit vom Alter

Unsere für die Blutgruppe B gewonnenen Werte veranschaulicht Abbildung 3.

Zu diesem Kollektiv gehörten drei weibliche Frühgeborene im Alter von einer Woche, sechs und sieben Wochen. Ersteres hatte ein Geburtsgewicht von 950 g. Seine Erythrozyten wiesen eine auffallend schwache Agglutinabilität auf. Die Titer betrugen 1:192 und 1:32. Die beiden anderen Frühgeborenen waren mit einem Gewicht von 1600 g und 1800 g zur Welt gekommen und wogen inzwischen 2430 und 2580 g. Ihre Titer entsprachen denen, die bei zwei reifen Neugeborenen am ersten Lebenstag ermittelt wurden, und betrugen 1:256 und 1:48. Die Erythrozyten von vier weiteren Neugeborenen zeigten am ersten Lebens-



x Ergebnisse im NaCl-Milieu.

tag im Kochsalzmilieu bereits einen Titer von 1:320, im Albuminmilieu wurde wie bei den anderen Neugeborenen der Wert 1:48 ermittelt. Die Agglutinabilität der roten Blutkörperchen von vier 2 - 4 Tage alten Neugeborenen entsprach ebenfalls den Titern 1:320 und 1:48. Zur 5. Altersgruppe gehörten zwei Kinder, deren Erythrozyten im Kochsalzmilieu und Albuminmilieu bereits Titer von 1:384 und 1:64 aufwiesen. Dieselben Werte wurden für die roten Blutkörperchen von zwei Kindern der 6. Altersgruppe bestimmt, während bei einem dritten Kind dieser Gruppe der Wert in physiologischer NaCl-Lösung 1:512 betrug.

Die Agglutinabilität der Erythrozyten des zwölf Monate alten Kindes ergab Titer von 1:512 und 1:80. Ebenso verhielten sich die roten Blutkörperchen von zwölf 2 - 11 Jahre alten Kindern und 18 Erwachsenen, während ein Kind derselben Altersgruppe und drei Erwachsene Werte von 1:384 und 1:64 aufwiesen.

#### 4.15 Die AB-Rezeptorenstärke bei Erwachsenen

Die Abbildung 4 gibt die Rezeptorenstärke der AB-Erythrozyten Erwachsener wieder.

Auf Grund der Seltenheit der Blutgruppe AB handelt es sich nur um Erwachsene. Die Untersuchungen von 13 Blutproben zeigten, daß beide antigenen Eigenschaften der Erythrozyten in Bezug auf ihre Agglutinabilität schwächer ausgeprägt sind, als die isoliert vorkommenden Antigene A und B. In einem Fall wurde die Gruppe A2B bestimmt, in sechs weiteren Fällen konnte die

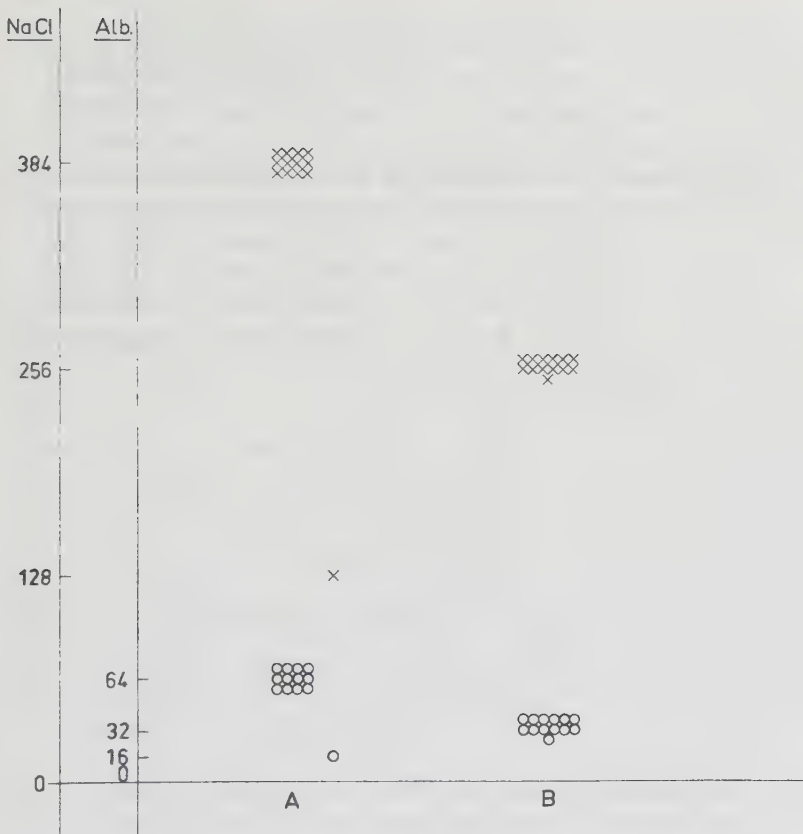


Abb. 4: Untersuchungsergebnisse für die Blutgruppe AB bei Erwachsenen.

Auf den Ordinaten sind die im NaCl- und Albumin-Milieu ermittelten reziproken Titerwerte, auf der Abszisse die Blutgruppenfaktoren A und B aufgetragen.

x Ergebnisse im NaCl-Milieu.

o Ergebnisse im Albumin-Milieu.

A-Komponente als A1 identifiziert werden. Bei den übrigen sechs war sie weder als A1 noch als A2 bestimmbar. Die Titer der A2-Eigenschaft lagen mit 1:128 bzw. 1:16 besonders niedrig, während sich sonst Werte ergaben, die nahezu um eine ganze Stufe kleiner waren als die, die für die Blutgruppen A und B bei Erwachsenen ermittelt wurden, siehe folgende Tabelle.

| NaCl | Blutgruppen |    |    |     |      |    | Albumin |
|------|-------------|----|----|-----|------|----|---------|
|      | A1          | A2 | B  | A B | A2 B |    |         |
| 128  |             |    |    |     | xo   |    | 16      |
| 256  |             |    |    | xo  |      | xo | 32      |
| 320  |             |    |    |     |      |    | 48      |
| 384  |             | xo |    | xo  |      |    | 64      |
| 512  |             |    | xo |     |      |    | 80      |
| 640  | xo          |    |    |     |      |    | 128     |

Tab. 5: Vergleichende Übersicht über die Rezeptorenstärke von Erythrozyten der Blutgruppen A1, A2, B, AB (AB und A1B) und A2B bei Erwachsenen. Bei den beiden Zahlenspalten handelt es sich um die reziproken Werte der im NaCl- und Albumin-Milieu ermittelten Titer.  
x Ergebnisse im NaCl-Milieu, o Ergebnisse im Albumin-Milieu.

#### 4.16 Die Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen mit dem Enzym Bromelin.

Die Untersuchungen mit dem Enzym Bromelin zeigten, daß die Reaktion zwischen den Erythrozyten und dem Testserum geringfügig verstärkt wird, jedoch ergaben sich nur in zwei von elf Fällen um eine Zwischenstufe höhere Titerwerte als bei gleicher Versuchsanordnung ohne Bromelase. Die Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 5.

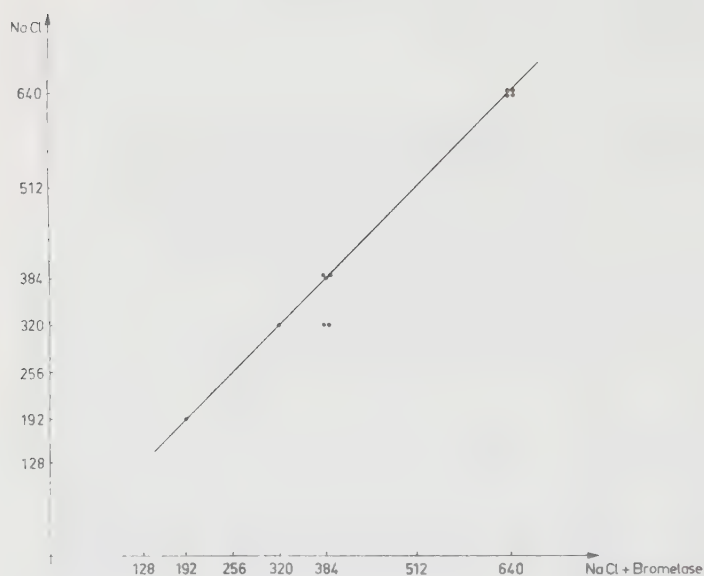


Abb. 5: Ergebnisse der Vergleichsuntersuchungen mit dem Enzym Bromelin.  
 Auf der Ordinate sind die reziproken Titerwerte im NaCl-Milieu ohne  
 das Enzym, auf der Abszisse die mit Bromelase aufgetragen.

#### 4.2 Reifung der A- und B-Rezeptoren nach Schrifttumsangaben.

Bereits in der Mitte des 2. Schwangerschaftsmonats gelang es, Blutgruppenrezeptoren an den Erythrozyten von Embryonen nachzuweisen. KEMP (31) berichtet über den erfolgreichen Versuch bei einer 37 Tage alten, 1,8 cm langen Frucht, deren Erythrozyten mit Anti-B agglutinierten.

Die meisten Autoren (z. B. 2) untersuchten bei 3 Monate alten Feten die Blutgruppenzugehörigkeit und stellten in Übereinstimmung mit BJÖRUM und KEMP (1) etwa die gleiche Verteilung wie bei der erwachsenen Bevölkerung fest.

SANDER (47) fand bei Früchten von 16 - 23 cm Länge die Blutgruppenhäufigkeit der der Erwachsenen, wenn er die zu untersuchenden roten Blutkörperchen in Kochsalzlösung aufschwemmte. Verwandte er Vollblut bei seinen Untersuchungen, bestimmte er in etwa 50 % die Gruppe AB. Bei Feten, die kleiner als 15 cm waren, wurde in Übereinstimmung mit WILDHAGEN und KRAH (65) häufiger die Gruppe O ermittelt.

Nach der Meinung einiger Autoren ergibt sich bei Feten, Neugeborenen und jungen Säuglingen ein erhöhter Anteil von A2 gegenüber älteren Menschen. BLUMENTHAL, GILLERT und WULKOW (3) konnten bei 81 Feten von 4 - 35 cm Länge mit A-Blutkörperchen niemals mit Sicherheit die A1-Eigenschaft bestimmen, abgesehen von einem einmal nicht einwandfrei auszuwertenden A1 und einem zwischen A1 und A2 stehenden Fall. Nach ihren Erfahrungen ist die Blutkörpercheneigenschaft A bei Feten in der Regel nur als A2 nachweisbar.

Viele Autoren sind bereits der Frage nachgegangen, ob die Stärke der A- und B-Rezeptoren vom Lebensalter abhängt. ENGASSER und WITEBSKY (15,66) untersuchten die Nabelschnurer erythrozyten von 34 Neugeborenen der Gruppe A und 28 Neugeborenen der Gruppe B und verglichen sie mit denen Erwachsener. Als Testseren verwendeten sie von immunisierten menschlichen Spendern gewonnene Seren. Wurden die roten Blutkörperchen in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt, verhielten sich die Erythrozyten der Neugeborenen in Bezug auf ihre Agglutinabilität wie die der Erwachsenen. Im Serummilieu reagierte ungefähr die Hälfte der kindlichen A-Erythrozyten wie A2-Blutkörperchen Erwachsener

oder schwächer, der Rest zwar stärker als A2-Erythrozyten, aber schwächer als A1-Blutkörperchen von Erwachsenen. Die Erythrozyten von 13 Nabelschnurblutproben der Gruppe B verhielten sich im Serummilieu wie die Erwachsener, die restlichen ähnelten in ihrer Agglutinabilität einer hypothetischen Untergruppe B2.

SEELN (53) verglich A- und B-Erythrozyten Neugeborener mit denen von Erwachsenen mit Hilfe von Anti-A- bzw. Anti-B-Agglutininen. 30mal ergaben sich gleich hohe Titer, 2mal wiesen die Zellen von Neugeborenen einen um eine Stufe höheren Titer auf, 54mal wurden die Zellen der Neugeborenen jedoch schwächer agglutiniert. Die Differenz betrug 41mal eine Stufe, 10mal 2 Stufen, 3mal 3 Stufen.

MORVILLE (38) ist der Ansicht, daß die A- und B-Rezeptoren ihre maximale Stärke im Alter von 4 Monaten erreichen. Er verglich kindliche Erythrozyten mit Testblutkörperchen, indem er sie mit Isoagglutininen reagieren ließ.

LODENKÄMPER und STIENEN (33) gingen bei ihren Untersuchungen von der Erfahrung aus, daß bei Verwendung der Blutgruppe O rh- als Universalspender nicht immer bei allen kindlichen Empfängern ein Transfusionszwischenfall ausgelöst wird, was nach ihrer Meinung bei Vorliegen von höheren Isoagglutinintitern theoretisch zu erwarten wäre. Sie untersuchten Blutproben von 51 Frühgeborenen und 64 reifen Neugeborenen mit Testseren, die stets von den gleichen Spendern geliefert wurden und den gleichbleibenden Titer von 1:128 aufwiesen. Sie fanden die Agglutinabilität bei sehr unreifen Frühgeborenen stark erniedrigt, auch bei reifen Neugeborenen war sie im Vergleich zu Kleinkindern, Schulkindern und jugendlichen Erwachsenen noch deutlich verringert. Ihre Untersuchungen ergaben, daß die Erythrozytenrezeptoren ihre maximale Stärke am Ende des 1. bzw. im 2. Lebensjahr erhalten, welche bis zum 30. - 40. Lebensjahr bestehen bleibt. Jenseits dieses Alters stellten die Autoren eine kontinuierliche Abnahme der Bindungsfähigkeit der Erythrozyten fest, die sich im Greisenalter sogar dem Nullpunkt nähert.

Den Veröffentlichungen von THOMSEN und KETTEL (60) ist zu entnehmen, daß das Maximum der Rezeptorenstärke mit 15 - 20 Jahren erreicht wird. Sie finden im Gegensatz zu LODENKÄMPER und

STENEN (33) im Erwachsenenalter keine sichere Änderung mehr. Die Agglutinabilität soll bis ins hohe Alter unverändert bestehen bleiben.

Nach BJÖRUM und KEMP (1) verläuft der Anstieg der Agglutinabilität von A- und B-Erythrozyten annähernd parallel. Auch sie kommen zu dem Schluß, daß die roten Blutkörperchen ihre größte Bindungsfähigkeit erst am Ende des 2. Lebensjahrzehnts erhalten. Damit stimmen ihre Befunde mit denen von THOMSEN und KETTEL (60) überein.

Aus den Arbeiten von GRUNDBACHER (22,23,24) geht ebenfalls hervor, daß die menschlichen A- und B-Antigene der fetalen Erythrozyten schwächer ausgebildet sind als die der Erwachsenen. Er prüfte bei 53 Neugeborenen die Stärke der A-Rezeptoren mit Hilfe eines immunhämolytischen Systems. 39 Kinder hatten die Blutgruppe A1, 14 die Gruppe A2. Seine Methode war folgende: Eine konstante Menge einer photometrisch geeichten Erythrozytensuspension wurde mit einer konstanten Menge eines von Kaninchen gewonnenen hämolytischen Anti-Human-A-Antikörpers zusammen mit Komplement für 90' bei 37° C inkubiert, zentrifugiert und anschließend die Dichte des Hämoglobins in der überstehenden Flüssigkeit photometrisch gemessen. Die prozentuale Hämolyse wurde als Maß für die Stärke der Antigene angegeben. Der Zeitpunkt, in dem die kindlichen Zellen Normalwerte erreichten, schwankte beträchtlich. Im Durchschnitt konnte er in das 3. Lebensjahr verlegt werden. Zwischen A1 und A2 wurden hinsichtlich des Reifungsalters keine Unterschiede festgestellt. Die Bindungsfähigkeit der A2-Erythrozyten war jedoch im ganzen geringer (23).

MANNING und WRIGHTON (36) prüften die Agglutinabilität der Rh-Rezeptoren mit Hilfe des Rh-Agglutinins Anti-D. Sie stellten bei 17 - 65jährigen Personen nur individuelle Abweichungen ohne Beziehung zum Alter fest.

## 5. DISKUSSION

Die von den einzelnen Autoren in der Literatur angegebenen Befunde über den Reifungsprozeß der ABO-Rezeptoren differieren stark. Eine Übersicht gibt nachstehende Tabelle.

| AUTOREN                 | ZEITPUNKT DER REIFE               |
|-------------------------|-----------------------------------|
| Morville                | 4. Lebensmonat                    |
| Lodenkämper und Stienen | Ende des 1. bzw. im 2. Lebensjahr |
| Grundbacher             | 3. Lebensjahr                     |
| Thomsen und Kettel      | 15. - 20. Lebensjahr              |
| Björum und Kemp         | Ende des 2. Lebensjahrzehnts      |

Ursache dieser voneinander abweichenden Ergebnisse können einmal die unterschiedlichen Methoden der Autoren sein. So arbeitete F. J. GRUNDBACHER (23) mit einem hämolytischen System, während sich die meisten der anderen Untersucher der Agglutinationsreaktion bedienten. Es erhebt sich die Frage, ob die Bildung der Hämolysine und Agglutinine von einem Antigen, das mehrere nicht identische Determinanten besitzt, hervorgerufen wird, oder ob sie auf verschiedene Antigene zurückzuführen sind. Handelt es sich nur um ein Antigen, müßten theoretisch mit dem hämolytischen System und der Agglutinationsreaktion gleiche Ergebnisse erzielt werden, da es unwahrscheinlich ist, daß die Determinanten eines einzelnen Antigens zu verschiedenen Zeitpunkten reifen. Sind jedoch zwei Antigene für das Auftreten der Hämolysine und Agglutinine verantwortlich, wäre der unterschiedliche Reifungsprozeß damit erklärt.

Jene Autoren, deren Methodik auf der Reaktion der Erythrozyten mit Agglutininen beruhte, müßten eigentlich vergleichbare Ergebnisse erhalten haben, obwohl die einzelnen Testseren in ihrer Zusammensetzung und Stärke, bezogen auf den Gehalt an Agglutininen, nicht identisch waren. Da es sich aber bei den ermittelten Titern nur um relative Werte handelt, müßten die Relationen zwischen den einzelnen Altersgruppen trotz unterschiedlicher Antiseren unter sonst gleichen Bedingungen gewahrt bleiben. Daß die Ergebnisse dennoch so stark variieren, kann

auch daran liegen, daß die Blutproben nicht sofort nach der Entnahme untersucht wurden, sondern erst am nächsten Tag oder noch später. Eigene Untersuchungen ergaben einen Abfall der Agglutinabilität bereits am 4. Tag, am 8. Tag betrug die Rezeptorenstärke nur noch 50 % des Ausgangswertes. L. SANDSTRÖM (48) beobachtete bereits im Jahre 1927 eine Abnahme der Agglutinabilität durch längeres Aufbewahren des Blutes. Nach 8tägigem Stehenlassen verschiedener Erythrozytenaufschwemmungen in physiologischer NaCl-Lösung fand sie viele inagglutinabel. DAHR (11) weist darauf hin, daß die Blutkörperchen durch zu häufiges Waschen ihre Agglutinabilität verlieren können. Schon mehr als dreimaliges Auswaschen kann die Bindungsfähigkeit deutlich verringern. Bemerkenswert ist, daß auf diese Weise inagglutinabel gewordene Erythrozyten ihre Absorptionsfähigkeit, d. h. die Fähigkeit, das entsprechende Agglutinin zu binden, beibehalten (11), die Spezifität des Antigens hat sich also nicht geändert. Während unserer Untersuchungen wurden die Blutkörperchen nie mehr als dreimal gewaschen. Wie oft die erwähnten Autoren die Zellen diesem Vorgang unterzogen haben, geht aus den Arbeiten leider nicht hervor.

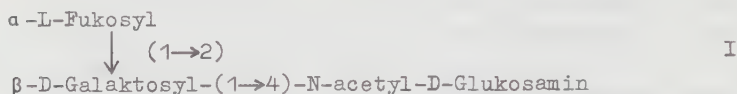
Im Hinblick auf die Biosynthese der Blutgruppensubstanzen ist zu bemerken, daß man sie auf Grund ihres Trägermoleküls einteilen kann in Glykoproteine und Glykolipoide, d. h. in Kohlenhydrat-Eiweiß- und Kohlenhydrat-Lipoid-Verbindungen. Zu den ersteren gehören die sezernierten ABH- und Lewis-Substanzen, zu dem Glykolipoid-Typ zählen die zellulären ABH-Faktoren. Obwohl die A- und B-spezifischen Glykolipoide der Erythrozyten und die entsprechenden serologisch aktiven Glykoproteine chemisch ganz verschiedene Substanzen sind, haben sie dennoch die gleiche serologische Spezifität. Es wird daher angenommen, daß die Kohlenhydrat-Strukturen beider Verbindungen identisch oder zumindest einander sehr ähnlich sind. Die Vermutung, daß beide Substanzen eine gemeinsame Determinante besitzen, wird dadurch unterstützt, daß sie im Ouchterlony-Test sich vereinigende Präzipitationslinien ergeben (63).

Über die genaue chemische Struktur der Oligosaccharidketten der Glykoproteine ist mehr bekannt, als über die der ABH-Glykolipoide. Ihre determinante Gruppe muß aber ähnlich aufgebaut

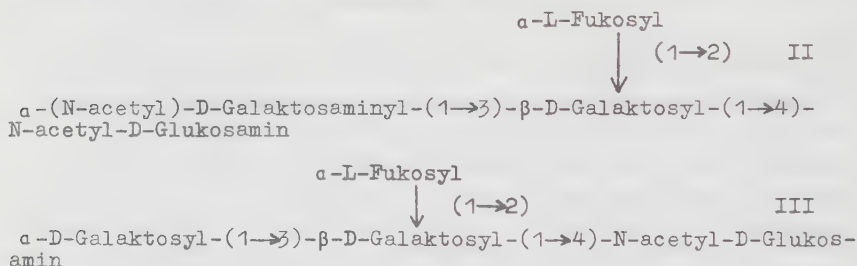
sein. Jede der Oligosaccharidketten enthält stets die vier Zucker: D-Galaktose, L-Fukose, D-Galaktosamin und D-Glukosamin.

Knüpft man z. B. an das Disaccharid

$\beta$ -D-Galaktosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-N-acetyl-D-Glukosamin  
L-Fukose, so entsteht ein H-determinantes Fragment (I).



Fügt man an dieses Trisaccharid N-acetyl-D-Galaktosamin oder D-Galaktose, entstehen A- oder B-aktive Substanzen (II und III).



Die glykosidische 1 $\rightarrow$ 4 Bindung aller drei Fragmente kann auch in eine 1 $\rightarrow$ 3 Bindung umgewandelt werden, ohne daß die Substanzen ihre Spezifität verlieren. (Nach MORGAN (37), etwas vereinfacht.)

Daraus ist ersichtlich, daß durch einfaches enzymatisches Anfügen von Zuckern aus einer H-spezifischen Substanz A- oder B-serologisch aktive Strukturen entstehen. Die Biosynthese der Blutgruppenfaktoren dürfte demnach dadurch erfolgen, daß verschiedene spezifische Enzyme, die unter direkter genetischer Kontrolle stehen, so auf eine Mucoidgrundsubstanz einwirken, daß durch ihre aufeinanderfolgende Wirkung schrittweise die einzelnen Zuckermoleküle angebaut werden bis zur endgültigen blutgruppenaktiven Substanz (57). Versucht man nun, die allmähliche Entwicklung der Blutgruppeneigenschaften zu deuten, läßt sich vermuten, daß die notwendigen spezifischen Enzyme im Fetal-leben und frühen Säuglingsalter noch ungenügend wirksam sind. Ihre volle Funktionstüchtigkeit erreichen sie nach den vorlie-

genden Untersuchungsergebnissen erst gegen Ende des ersten Lebensjahres. Zu diesem Zeitpunkt verhalten sich die kindlichen Erythrozyten der Gruppen A und B in Bezug auf ihre Agglutinabilität wie die der Erwachsenen.

Als einzige der zitierten Autoren fanden LODENKÄMPER und STIENEN (33) eine Abnahme der Agglutinabilität nach dem 30. - 40. Lebensjahr, im Greisenalter soll sich die Bindungsfähigkeit der Erythrozyten nach ihrer Ansicht sogar dem O-Punkt nähern. Im Gegensatz dazu sind sich alle übrigen Untersucher darüber einig, daß die Rezeptorenstärke im Laufe des Erwachsenenalters nicht abnimmt, sondern noch in späten Jahren ihre maximale Stärke aufweist. Auch wir konnten keine Änderung mit zunehmendem Alter feststellen. Es wäre denkbar, daß LODENKÄMPER und STIENEN zufällig Blutproben von Patienten untersucht haben, die am Ende ihres Lebens z. B. an Leukämie erkrankt waren.

Mehrere Autoren (34, 43, 59) stellten bei verschiedenen Leukämieformen eine Änderung der A1-Blutkörpercheneigenschaft fest. Die Erythrozyten wurden im Verlauf der Erkrankungen inagglutinabel für Anti-A-Serum, die Fähigkeit, den Antikörper zu absorbieren, verloren sie jedoch nicht. Auffallend war, daß die Blutkörperchen fast so stark mit Anti-H reagierten wie die O-Kontrolle. Ähnliche Änderungen wurden auch für die B-Eigenschaft beschrieben. RACE und SANGER (42) führen die Abschwächung der A- und B-Rezeptoren direkt auf die Erkrankung zurück und nicht auf eine somatische Mutation des A-Gens. Da bei Patienten mit Leukämie jedoch Chromosomenanomalien beobachtet worden sind, könnte dem Geschehen dennoch eine somatische Mutation zugrunde liegen. Andererseits ist zu diskutieren, ob die während der Behandlung eingesetzten Folsäure- und Purinantagonisten, die beide durch Konkurrenz in die Nukleinsäuresynthese eingreifen, sowie die Corticosteroide verantwortlich sind für die Änderung der Blutgruppeneigenschaften. Durch ihre Wirkung könnte die Produktion der für die Synthese der Blutgruppensubstanzen notwendigen spezifischen Enzyme auf ein Minimum herabgesetzt werden.

Die A-Untergruppen A1 und A2 reagieren mit einem Anti-A-Serum verschieden stark, und zwar nehmen die Titerwerte des Testserums gegen rote Blutkörperchen in der Reihenfolge A1 > A1B > A2 > A2B ab (z.B. 4). Dies konnte von uns im wesentlichen bestätigt werden, was dafür spricht, daß unsere eingangs geschilderte Theorie über die Unwesentlichkeit eines identischen Serums zur Feststellung von Titerrelationen richtig ist. Unsere Ergebnisse veranschaulicht nachstehende Tabelle (Tab. 6). Sie gibt nur die Werte wieder, die für das A-Agglutinogen in den einzelnen Gruppen bei Erwachsenen gewonnen wurden.

|                    | A1 | A1B  | A2   | A2B  |
|--------------------|----|------|------|------|
| NaCl-Verdünnung    | 1  | 0,61 | 0,61 | 0,2  |
| Albumin-Verdünnung | 1  | 0,51 | 0,51 | 0,13 |
| =====              |    |      |      |      |
| n                  | 60 | 12   | 10   | 1    |

Tab. 6: Übersicht über die Rezeptorenstärke des A-Agglutinogens bei Erwachsenen.

Die Zahlen dieser Aufstellung ergaben sich auf folgende Weise. Es wurde der Mittelwert aus den Titern berechnet, die für die Eigenschaft A1 bei Erwachsenen bestimmt worden waren, und gleich 1 gesetzt. Im Verhältnis dazu errechneten sich dann aus den anderen Titern die weiteren Werte. Daß unsere Ergebnisse mit denen von BOORMAN und DODD (4) nicht völlig übereinstimmen, mag daran liegen, daß die Anzahl unserer Blutproben der Gruppen A1B und A2 in Anbetracht der Seltenheit ziemlich klein ist. Unsere Befunde brachten keinen Unterschied in der Stärke des A-Agglutinogens zwischen A1B und A2. Aus der Tabelle ist aber eindeutig die unterschiedliche Rezeptorenstärke der A1-, A1B-, A2- und A2B-Erythrozyten ersichtlich.

Es erhebt sich die Frage, worauf die schwächere Agglutinabilität der A2-Blutkörperchen beruht. Man nimmt allgemein an, daß Erythrozyten mit der Eigenschaft A1 zwei A-Antigene besitzen,

nämlich A und A1, A2-Zellen haben nur ein A-Antigen, A. Der gegen das A1 gerichtete spezifische Antikörper alpha 1 ist ein normaler Bestandteil der üblichen Anti-A-Seren, er reagiert nur mit A1-Erythrozyten, nicht mit A2-Blutkörperchen. Diese binden nur das Anti-A. Die Gegenwart von alpha 1 im Serum von Menschen mit der Blutgruppe A2 spricht ebenfalls für das Fehlen der A1-Eigenschaft. Folgende Gegenüberstellung wurde aus dem Buch von RACE und SANGER (42) übernommen.

| GRUPPE | ANTIGENE | ANTI-A |         |
|--------|----------|--------|---------|
|        |          | ANTI-A | ANTI-A1 |
| A1     | A    A1  | +      | +       |
| A2     | A        | +      | -       |

Daraus folgt, daß es sich bei der unterschiedlichen Rezeptorenstärke der A1- und A2-Erythrozyten um ein quantitativ-qualitatives Problem handelt: A1-Zellen reagieren mit zwei Antikörpern, da sie auch zwei Antigene besitzen, A2-Zellen können nur mit einem Antikörper in Reaktion treten, ihnen fehlt die A1-Eigenschaft.

Verschiedene Autoren versuchten bereits, mit radioaktiv markierten Antikörpern die Zahl der Determinanten eines einzelnen Erythrozyten zu bestimmen. J. ECONOMIDOU und Mitarbeiter (14) isolierten die Fraktion gamma G von den Antikörpern Anti-A und Anti-B und markierten sie mit J<sup>125</sup>. Obwohl es sich bei dieser Fraktion um bivalente Antikörper handelt, gingen die genannten Autoren von der Überlegung aus, daß sich ein Antikörpermolekül mit einer Determinante verbindet, da sie annehmen, daß bei hoher Antikörperkonzentration nur wenige der Antikörpermoleküle mit zwei Determinanten reagieren. Sie erhielten folgende Werte (s. Tab. 7 und 8):

|                 | A1<br>$\times 10^{-6}$ | A1B<br>$\times 10^{-6}$ | A2<br>$\times 10^{-6}$ | A2B<br>$\times 10^{-6}$ |
|-----------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Erwachsene      | 0,81-1,17              | 0,46-0,85               | 0,24-0,29              | 0,12                    |
| n               | 5                      | 5                       | 4                      | 1                       |
| Nabelschnurblut | 0,25-0,37              | 0,22                    | 0,14                   |                         |
| n               | 3                      | 1                       | 1                      |                         |

Tab. 7: Anzahl der Determinanten des A-Agglutinogens pro Erythrozyt bei Erwachsenen und von Nabelschnurblut.

n = Anzahl der Fälle

|            | B<br>$\times 10^{-6}$ | A1B<br>$\times 10^{-6}$ |
|------------|-----------------------|-------------------------|
| Erwachsene | 0,61-0,83             | 0,31-0,56               |
| n          | 2                     | 2                       |

Tab. 8: Anzahl der Determinanten des B-Agglutinogens pro Erythrozyt bei Erwachsenen.

n = Anzahl der Fälle

(Modifiz. nach J. ECONOMIDOU)

GREENBURY und Mitarbeiter (21) erzielten vergleichbare Ergebnisse. Bei ihnen betrug das Verhältnis der Determinanten von A1- zu A2-Erythrozyten ebenfalls 4:1. Diese Befunde bestätigen den quantitativen Unterschied zwischen A1- und A2-Blutkörperchen. Qualitativ unterscheiden sie sich dadurch, daß A2-Zellen wesentlich mehr H-Substanz, dafür aber kein A1-Antigen enthalten.

Wie aus den Tabellen zu entnehmen ist, bestimmten ECONOMIDOU und Mitarbeiter (14) für A1B- und A2B-Erythrozyten weniger A-Determinanten als für A1- und A2-Blutkörperchen, sowie für

B-Zellen weniger Determinanten als für A1-Zellen. Analog hierzu stellten wir bei den gleichen Erythrozyten eine geringere Agglutinabilität fest. Auffallend ist, daß sich Anzahl der Determinanten und Stärke der Agglutinabilität umgekehrt proportional verhalten zum Gehalt der Erythrozyten an H-Substanz, der in der Reihenfolge  $O > A2 > B > A2B > A1 > A1B$  abnimmt (4). Offenbar beruht die Entstehung der Eigenschaften A und B wirklich auf einer Entwicklung der H-Substanz unter Einwirkung von Genen. WATKINS und MORGAN (62) erklären die unterschiedliche Anzahl der A-Determinanten bei Zellen mit der Eigenschaft A damit, daß ein einzelnes A-Gen mehr als die Hälfte der H-Substanz zum Antigen A umwandelt, ist dagegen noch ein B-Gen vorhanden, entsteht weniger A-Substanz. Diese Theorie macht auch die unterschiedliche Agglutinabilität der A1-Eigenschaft von A1- und A1B-Erythrozyten verständlich.

Gemäß der Entwicklung der Blutgruppensubstanzen bestimmten mehrere Autoren bei Feten häufiger die Blutgruppen O und A2, als es der Verteilung innerhalb der erwachsenen Bevölkerung entspricht. Sowohl SANDER (47) als auch WILDHAGEN und KRAH (65) fanden bei Früchten, die kleiner als 15 cm waren, häufiger die Gruppe O. BLUMENTHAL, GILLERT und WULKOW (3) sind der Ansicht, daß die Eigenschaft A bei Feten in der Regel nur als A2 nachweisbar ist, während BJÖRUM und KEMP (1) die gleiche Blutgruppenverteilung wie bei den Erwachsenen feststellten.

Wir untersuchten 17 bis zu fünf Wochen alte Frühgeborene, die der Blutgruppe A zugehörten. Davon hatte ein 24 Stunden altes Mädchen die Gruppe A2, bei den restlichen wurde nur die Eigenschaft A ermittelt. Von 24 reifen Neugeborenen der 1. und 2. Altersgruppe (Abb. 1) gehörten 13 zur Blutgruppe A1, den anderen 11 konnte weder A1 noch A2 zugeordnet werden. Waren die Frühgeborenen älter als fünf Wochen und die Reifgeborenen älter als vier Tage, gelang regelmäßig die Differenzierung in A1 und A2 (s. Tab. 4).

Vielleicht lassen sich unsere Beobachtungen so erklären, daß es sich hierbei um die Anfänge der Reifung der Eigenschaft A1 handelt. Es ist anzunehmen, daß sich die Zellen, bei denen wir

nur die Eigenschaft A feststellen konnten, später zur Gruppe A1 entwickelten, da sie zum Zeitpunkt der Bestimmung zu wenig H enthielten, um als A2 identifiziert zu werden und zu wenig A1, um mit dem Anti-A1-Serum zu reagieren. An zwei Fällen ließ sich diese Theorie praktisch beweisen. Im ersten Fall handelte es sich um ein männliches Frühgeborenes mit einem Geburtsgewicht von 2000 g, bei dem am 7. Lebenstag die Blutgruppe A Rh+ bestimmt wurde, eine Kontrolle nach sechs Wochen ergab die Gruppe A1 Rh+. Im zweiten Fall ermittelten wir bei einem unreifen Mädchen, das bei der Geburt 2200 g gewogen hatte, am 5. Lebenstag die Gruppe A Rh+. Im Alter von 3 Monaten wurde die Blutgruppe eindeutig als A1 Rh+ bestimmt. Da es den Frühgeborenen oft sehr schlecht ging, haben wir bei ihnen nicht wiederholt die Blutgruppe bestimmt, um ihnen jegliche unnötige Belastung, wie sie die Blutentnahmen dargestellt hätten, zu ersparen. Aus diesem Grunde konnten wir der oben angeschnittenen Frage nicht weiter nachgehen. Es ist jedoch zu vermuten, daß es sich bei den A2-Erythrozyten um eine eigenständige Gruppe und nicht um eine Vorstufe der A1-Zellen handelt. FISCHER (17) stellte ebenfalls fest, daß bei Neugeborenen eine A-Untergruppendifferenzierung oft noch nicht möglich ist. So reagierte ein Teil der von ihm untersuchten Kinder unmittelbar nach der Geburt mit Anti-A1-Serum negativ, während zu einem späteren Zeitpunkt eine stark positive Reaktion auftrat.

Aus Arbeiten von GRUNDBACHER (24) und FISCHER (17) geht hervor, daß reife Neugeborene mit ABO-bedingtem M.h.n. meist den Untertyp A1 haben. Im Gegensatz dazu findet man bei diesen Kindern zur Zeit der Geburt auffallend schwache Rezeptoren. Unter den von uns untersuchten reifen Neugeborenen lagen acht mit ihrem Serumbilirubinwert oberhalb der Toleranzgrenze nach POLÁČEK und wurden mit einer Austauschtransfusion behandelt. Davon hatten vier die Blutgruppe A Rh+, eines war A rh- und drei hatten die Gruppe B Rh+. Die Mütter gehörten alle der Blutgruppe O an, eine war rhesus negativ. In allen fünf Fällen ergab der an den kindlichen A-Erythrozyten durchgeführte Coombs-Test ein positives Ergebnis, während er mit den B-Blutkörperchen negativ ausfiel. Eine Übersicht gibt die folgende Tabelle (Tab. 9).

| Alter d. Kindes<br>z. Zt. der Aus-<br>tauschtransfusion | Geb.gew. | Blutgruppe |           | direkter<br>Coombs-T. |
|---------------------------------------------------------|----------|------------|-----------|-----------------------|
|                                                         |          | d. Kindes  | d. Mutter |                       |
| 30 Min.                                                 | 2 990 g  | A CCDee    | O CcDee   | pos.                  |
| 3 Std.                                                  | 3 100 g  | A ccDEe    | O ccDEe   | pos.                  |
| 5 Std.                                                  | 2 800 g  | A CcDee    | O CcDEe   | pos.                  |
| 1 Tag                                                   | 3 240 g  | A CcDee    | O CCDee   | schwach<br>pos.       |
| 1 Tag                                                   | 3 220 g  | A cde/cde  | O cde/cde | pos.                  |
| 1 1/2 Std.                                              | 3 300 g  | B CcDee    | O CcDee   | neg.                  |
| 2 Tage                                                  | 4 200 g  | B CCDee    | O CcDee   | neg.                  |
| 4 Tage                                                  | 3 900 g  | B ccDEe    | O ccDee   | neg.                  |

Tab. 9: Zusammenfassung einiger wesentlicher Daten von acht reifen Neugeborenen mit ABO-bedingtem M.h.n.

Bei allen fünf Kindern mit der Blutgruppe A konnte nicht die Untergruppe bestimmt werden, obwohl der direkte Coombs-Test positiv ausfiel. SCHELLONG (50) berichtet, daß der Standard-Coombs-Test bei Neugeborenen meistens negativ ausfällt auf Grund der noch geringen Stärke der A/B-Rezeptoren. Der von uns ermittelte positive Test ist deshalb ein Anhaltspunkt dafür, daß die Rezeptoren der Erythrozyten schon so weit ausgebildet sein mußten, daß sie nachweisbare Mengen von Immun-Antikörpern binden konnten. Daß es uns dennoch nicht gelang, die Untergruppe A1 zu bestimmen, ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß das A1-Antigen noch zu schwach ausgebildet war. FISCHER (17) weist darauf hin, daß bei gesunden Neugeborenen und jungen Säuglingen Erythrozyten mit starker und schwacher A/B-Rezeptoreneigenschaft nebeneinander vorhanden sind. Der Anteil der rezeptorenstarken Erythrozyten soll individuell verschieden sein. Der Autor nimmt an, daß plazentar übergetretene Immun-Antikörper der Mutter sich bevorzugt an Erythrozyten mit starken Rezeptoren binden,

wodurch diese Zellen beschleunigt abgebaut werden, während die Überlebenszeit der rezeptorenschwachen Erythrozyten infolge ihrer geringen Antikörperbindung länger ist. Daraus resultiert seiner Meinung nach die fehlende Differenzierungsmöglichkeit der A-Untergruppen.

Zu klären wäre noch die Frage, warum im Albumin-Milieu wesentlich niedrigere Titer als in physiologischer Kochsalzlösung ermittelt wurden. Man hätte eher den umgekehrten Fall erwartet, da in kolloidalen Lösungen auch die inkompletten Antikörper zur Agglutination führen. Die Antigen-Antikörper-Verbindung erreicht jedoch erst dann ein hinreichendes Ausmaß, wenn Determinante und Antideterminante sehr nahe aneinander kommen, da die Stärke der elektrostatischen, van der Waalsschen Kräfte und Wasserstoffbrückenbindungen, die maßgeblich an der Reaktion beteiligt sind, nur gering ist (57). Vielleicht wirken die relativ großen Albuminmoleküle dadurch ungünstig auf die Antigen-Antikörper-Reaktion ein, daß sie sich zwischen Determinante und Antideterminante legen, so daß die Entfernung zwischen beiden Reaktionsbereichen zu groß wird. Außerdem ist die Antigen-Antikörper-Reaktion abhängig vom pH und der Ionenstärke. Das Maximum der Bindung liegt im Bereich physiologischer Werte; weichen sie deutlich ab, überwiegen Dissoziationsbedingungen (57).

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Um festzustellen, wann der Reifungsprozeß der Blutgruppenantigene A und B abgeschlossen ist, wurden Blutproben von 175 Kindern aller Altersstufen und von 104 Erwachsenen untersucht.

Für die Untersuchungen wurde eine eigene standardisierte Methode entwickelt, die mehrfach überprüft wurde und jederzeit reproduzierbar ist.

Es wurde die Forderung aufgestellt, alle Blutproben innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme zu untersuchen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch zu alte Proben zu vermeiden.

Zusammenfassend läßt sich folgendes sagen:

1. Für Erythrozyten mit A- und B-Spezifität konnte die postnatale Entwicklung ihrer Agglutinabilität nachgewiesen werden. Die Agglutinabilität der Erythrozyten Frühgeborener ist geringer ausgeprägt als die der roten Blutkörperchen gleicher Spezifität von reifen Neugeborenen.
2. Die Agglutinabilität der Erythrozyten erreicht am Ende des ersten Lebensjahres kontinuierlich ansteigend ihre maximale Stärke und ändert sich dann bis zum Erwachsenenalter nicht mehr. In diesem Punkt verhalten sich die Erythrozyten der Gruppen A und B gleich.
3. Die Agglutinabilität der A2-Erythrozyten ist wesentlich geringer als die der A1-Blutkörperchen.
4. Bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen mit der Blutgruppe A gelingt oft noch nicht die Differenzierung in die Untergruppen A1 und A2. Es wurde versucht, dies mit dem Reifungsprozeß zu erklären.
5. Reife Neugeborene mit ABO-bedingtem M.h.n. gehören meistens zum Untertyp A1. Zur Zeit der Geburt findet man bei diesen Kindern auffallend schwache Rezeptoren.
6. Die Agglutinabilität der roten Blutkörperchen der verschiedenen Blutgruppen untereinander nimmt in der Reihenfolge A1 > B > A2, AB > A2B ab.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Björum, A.,  
T. Kemp      Untersuchungen über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isoagglutininen im Kindesalter. Acta path. microbiol. Scand. 6, 218-235 (1929)
- 2 Blumenthal, G.,  
K.-E. Gillert      Über die Entwicklung der Blutgruppe A und ihrer Untergruppen. Naturwissensch. 39, 309-310 (1952)
- 3 Blumenthal, G.,  
K.-E. Gillert,  
R. Wulkow      Über die Entwicklung der Blutgruppe A und ihrer Untergruppen. 7. Tagung Dtsch. Ges. Bluttransfusion, Berlin 1958. Ergebnisse der Bluttransfusionsforschung 4, 218-230 (1959), S. Karger-Verlag, Basel/New York
- 4 Boorman, K.E.,  
B.E. Dodd      Blutgruppen-Serologie. Eine Einführung in ihre Theorie, Methodik und praktische Anwendung. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1964)
- 5 Boorman, K.E.,  
R.A. Zeitlin      Bv - a subgroup of B which lacks part of the normal human B antigen. Vox Sang. 9, 278-288 (1964)
- 6 Chodicker, W.B.,  
T.B. Tomasi      Gamma-Globulins: Quantitative Relationships in Human Serum and Nonvascular Fluids. Science 142, 1080-1081 (1963)
- 7 Cohen, S.      Nomenclature of Human Immunglobulins. (Editorial) Immunology 8, 1-5 (1965)
- 8 Cohen, S.,  
R.R. Porter      Structure and Biological Activity of Immunglobulins. Advances Immunol. 4, 287-349 (1964)
- 9 Coombs, R.R.A.,  
D. Bedford      The A and B antigens on human platelets demonstrated by means of mixed erythrocyte-platelet agglutination. Vox Sang. 2, 111-115 (1955)
- 10 Coombs, R.R.A.,  
D. Bedford,  
L.M. Rouillard      A and B bloodgroup antigens on human epidermal cells demonstrated by mixed agglutination. Lancet I, 461-463 (1956)

- 11 Dahr, P. Die Technik der Blutgruppen- und Blutfaktorenbestimmung. 6. Auflage Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1953)
- 12 Dahr, P., M. Kindler Transfusionspraxis. Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag, Stuttgart (1963)
- 13 Dungern, E.v., L. Hirszfeld Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes III. Z. Immun.Forsch. 8, 526-562 (1911)
- 14 Economidou, J., N.C. Hughes-Jones, B. Gardner Quantitative Measurements Concerning A and B Antigen Sites. Vox Sang. 12, 321-328 (1967)
- 15 Engasser, L.M., E. Witebsky Blood groups and subgroups of the newborn. II The B factor of the newborn. J. Immunol. 60, 597-603 (1948)
- 16 Fireman, Ph., W.E. Vannier, H.C. Goodman The Association of Skin-sensitizing Antibody with the  $\beta$ A-Globulins in Sera from Ragweed-sensitive Patients. J. Exper. Med. 117, 603-620 (1963)
- 17 Fischer, K. Morbus haemolyticus neonatorum im ABO-System. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1961)
- 18 Friedenreich, V. Eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft (A3). Z. Immun.Forsch. 89, 409-422 (1936)
- 19 Friedenreich, V., G. Hartmann Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sogenannten "Ausscheider" und "Nichtausscheider". Z. Immun.Forsch. 92, 141-151 (1938)
- 20 Grabar, P., R. Fauvert, P. Burtin, L. Hartmann Etudes sur les Protéins du Myélome. II. L'Analyse Immuno-électrophorétique des Sérums de 30 Malades. Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. 1, 175-186 (1956)
- 21 Greenbury, C.L., D.H. Moore, L.A.C. Nunn Reaction of 7S and 19S Components of Immune Rabbit Antisera with Human Group A and AB Red Cells. Immunology 6, 421-433 (1963)
- 22 Grundbacher, F.J. Changes in the Human A-Antigen of Erythrocytes with the Individual's Age. Nature (Lond.) 204, 192-194 (1964)
- 23 Grundbacher, F.J. Immunochemolysis as a method for quantitation of the A antigen of human erythrocytes. J. Immunol. 93, 205-212 (1964)

- 24 Grundbacher, F.J. Quantitative variation of the A antigen at birth: its significance in ABO hemolytic disease and in the infant's development. *Acta paediatr. Scand.* 54, 550-556 (1965)
- 25 Gurevitch, J., ABO blood groups in blood platelets. D. Nelken *Nature (Lond.)* 173, 356 (1954)
- 26 Gurevitch, J., Elution of isoagglutinins absorbed D. Nelken by platelets. *Nature (Lond.)* 175, 822 (1955)
- 27 Ishizaka, K., Physico-chemical Properties of Human T. Ishizaka, Reaginic Antibody. M.M. Hornbrook IV. Presence of a Unique Immunoglobulin as a Carrier of Reaginic Activity. *J. Immunol.* 97, 75-85 (1966)
- 28 Ishizaka, K., Immunochemical Properties of Human  $\gamma$ A T. Ishizaka, Isoagglutinin. E.H. Lee II. The Effect of Reduction and Alkylation. *J. Immunol.* 95, 771-780 (1965)
- 29 Ishizaka, K., Immunochemical Properties of Human T. Ishizaka,  $\gamma$ A Isohemagglutinin. E.H. Lee, I. Comparisons with  $\gamma$ G- and  $\gamma$ M-Globulin Antibodies. H. Fudenberg *J. Immunol.* 95, 197-208 (1965)
- 30 Keimowitz, R.I. Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings. A qualitative and quantitative study. *J. Lab. clin. Med.* 63, 54-59 (1964)
- 31 Kemp, T. Über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isohämagglutininen im Fötalleben und im Kindesalter beim Menschen. *Acta path. microbiol. Scand.* 7, 146-156 (1930)
- 32 Levine, P., Bw: a new allele of the ABO locus. M.J. Celano, Proc. 6th Congr. int. Soc. Blood T. Griset Transf., Boston 1956, 132-135 (1958) (S. Karger-Verlag, Basel/New York)
- 33 Lodenkämper, H., Über die Bindungsfähigkeit der roten G. Stienen Blutkörperchen für die Isoagglutinine in den einzelnen Lebensabschnitten. *Ärztli. Wschr.* 8, 110-114 (1953)
- 34 Loghem, J.J.van, Two A antigens with abnormal serologic H. Iorfmeier, properties. M. van der Hart *Vox Sang.* 2, 16-24 (1957)

- 35 Mäkelä, O.,  
P. Mäkelä A weak B containing anti-B.  
Ann. Med. exp. Fenn. 33, 33-40 (1955)
- 36 Manning, L.K.,  
R.F. Wrighton Investigations on the relationship  
between the age of individuals and  
the agglutinability of their red blood  
cells.  
J. Lab. Clin. Med. 39, 198-201 (1952)
- 37 Morgan, W.T.J. Molecular Aspects of Human Blood-Group  
Specificity.  
Ann. New York Academy of Sciences 169,  
118-130 (1970)
- 38 Morville, P. Investigations on Isohemagglutination  
in Mothers and newborn Children. The  
Development of the Blood Character-  
istics during the 1st year of Life.  
Acta path. microbiol. Scand. 6, 39-65  
(1929)
- 39 Moullec, J.,  
E. Sutton,  
M. Burgada Une variante faible de l'agglutino-  
gène de groupe B.  
Rev. Hémat. 10, 574-582 (1955)
- 40 Onoue, K.,  
Y. Yagi,  
D. Pressman Multiplicity of Antibody Proteins  
in Rabbit Anti-p-Azobenzenearsonate  
Sera.  
J. Immunol. 92, 173-184 (1964)
- 41 Onoue, K.,  
Y. Yagi,  
D. Pressman Isolation of Rabbit Ig A Antihapten  
Antibody and Demonstration of Skin-  
sensitizing Activity in homologous  
Skin.  
J. exper. Med. 123, 173-190 (1966)
- 42 Race, R.R.,  
R. Sanger Blood Groups in Man, 4th Ed.  
Blackwell Scientific Publications,  
Oxford (1962)
- 43 Renton, P.H.,  
F. Stratton,  
H.H. Gunson,  
J.A. Hancock Red cells of all four ABO groups in  
a case of leukaemia.  
Brit. med. J. I, 294-297 (1962)
- 44 Richterich, R. Klinische Chemie. Theorie und Praxis.  
2., erweiterte Auflage.  
Akad. Verlagsgesellschaft Frankfurt/  
Main, S. 85-86 (1968)
- 45 Robbins, J.B.,  
K. Kenny,  
E. Suter The Isolation and biological Activi-  
ties of Rabbit  $\gamma$ M- and  $\gamma$ G-Anti-Salmo-  
nella Typhimurium Antibodies.  
J. exper. Med. 122, 385-402 (1965)
- 46 Salge, B. Salzsäure im Säuglingsmagen.  
Z. Kinderheilk. 2, 111-121 (1912)

- 47 Sander, F. Untersuchungen über die Blutgruppen- und Faktorenentwicklung im embryonalen Leben sowie Betrachtungen über die aus den Ergebnissen zu ziehenden Schlußfolgerungen.  
Zbl. Bakt. -Abt. I. Orig. 157, 168-171 (1951/52)
- 48 Sandström, L. Die Agglutinabilität (Empfindlichkeit) gegen Isoagglutinine von in verschiedener Weise aufbewahrt Menschenblut.  
Acta path. microbiol. Scand. 4, 260-267 (1927)
- 49 Schellong, G. Über den Einfluß mütterlicher Antikörper des ABO-Systems auf Reticulocytenzahl und Serumbilirubin bei Frühgeborenen.  
Z. Kinderheilk. 90, 134-149 (1964)
- 50 Schellong, G. Gefahren der Austauschtransfusion.  
Pädiatrie und Pädologie 1, 317-328 (1965)
- 51 Schiff, F.,  
H. Sasaki Der Ausscheidungstypus, ein auf serologischem Wege nachweisbares mendelndes Merkmal.  
Klin. Wschr. 34, 1426-1429 (1932)
- 52 Schiff, F.,  
H. Sasaki Über die Vererbung des serologischen Ausscheidungstypus.  
Z. Immun.Forsch. 77, 129-139 (1932)
- 53 Seelen, J.C. Heterospecific pregnancy.  
Vox Sang. Basel 4, 17 (1954)
- 54 Spielmann, W. Über das serologische Verhalten der konglutinierenden Antikörper. 2. Mitteilung  
Z. Immun.Forsch. 108, 443-454 (1951)
- 55 Springer, G.F. Über Fucosehaltige Mucine vorwiegend entodermalen Ursprungs.  
Klin. Wschr. 33, 347-354 (1955)
- 56 Springer, G.F. Zum Ursprung der Normalantikörper.  
Klin. Wschr. 38, 513-514 (1960)
- 57 Steffen, C. Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968)
- 58 Steffen, C. Modell einer möglichen Quartärstruktur des Immunglobulin-M Moleküls.  
Z. Immun.Forsch. 135, 395-406 (1968)

- 59 Stratton, F.,  
P.H. Renton,  
J.A. Hancock Red cell agglutinability affected  
by disease.  
Nature (Lond.) 181, 62-63 (1958)
- 60 Thomsen, O.,  
K. Kettel Die Stärke der menschlichen Isoagglu-  
tinine und entsprechenden Blutkörper-  
chenrezeptoren in verschiedenen Lebens-  
altern.  
Z. Immun.Forsch. 63, 67-93 (1929)
- 61 Tomasi, T.B.,  
S. Zigelbaum The selective occurrence of  $\gamma_1A$  Globu-  
lins in certain body fluids.  
J. Clin. Investigation 42, 1552-1560  
(1963)
- 62 Watkins, W.M.,  
W.T.J. Morgan The A and H character of the blood  
group substances secreted by persons  
belonging to group A2.  
Acta genet. statist. med. 6, 521-526  
(1957)
- 63 Watkins, W.M.,  
J. Koscielak,  
W.T.J. Morgan The Relationship Between the Specifi-  
city of the Blood-Group A and B Sub-  
stances Isolated from Erythrocytes  
and from Secretions.  
Proc. 9th Congr. int. Soc. Blood  
Transf., Mexico 1962, 213-219 (1964)  
S. Karger-Verlag, Basel/New York
- 64 Wiener, A.S. Blood Groups and Transfusion. 3rd Edi-  
tion.  
Charles C. Thomas, Springfield (1943)
- 65 Wildhagen, K.,  
E. Krah Zur Frage der embryonalen Entwicklung  
der Blutgruppenmerkmale beim Menschen.  
Geburtsh. und Frauenhk. 12, 744-757  
(1952)
- 66 Witebsky, E.,  
L.M. Engasser Blood groups and subgroups of the new-  
born. I The A factor of the newborn.  
J. Immunol. 61, 171-178 (1949)
- 67 Witebsky, E.,  
N.C. Klendshoj,  
P. Swanson In: Mudd S. and Thalhimer W.: Blood  
Substitutes and Blood Transfusion.  
Charles C. Thomas, Springfield  
327-337 (1942)



## LEBENS LAUF

Am 16. Oktober 1942 wurde ich - Ursula Schlenther - als Tochter des Landgerichtsrates Dr. Heinz Schlenther und seiner Ehefrau Erna geb. Voß in Liegnitz geboren.

1945 flohen wir nach Reinfeld in Holstein, wo ich zunächst mit meinem Bruder aufwuchs und 1949 eingeschult wurde. 1950 zogen wir nach Lübeck. Dort besuchte ich seit 1953 die Ernestinenschule. 1955 verlegten wir unseren Wohnsitz nach Schleswig, wo ich am 8.2.1962 in der Lornsen-schule die Reifeprüfung bestand.

Die ersten fünf Semester meines Medizinstudiums verbrachte ich in Kiel. Dort legte ich am 30.10.1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Anschließend ging ich für zwei Semester an die Medizinische Akademie in Lübeck und dann an die Justus Liebig-Universität in Gießen, wo ich am 25.1.1968 die ärztliche Prüfung bestand.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich zunächst in der Universitäts-Kinderklinik in Gießen tätig, anschließend arbeitete ich in der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie in Lübeck und dann in der Medizinischen Klinik des Westend-Krankenhauses in Berlin. Am 1.1.1970 habe ich meine Approbation erhalten. Seit dem 1.2.1970 bin ich in Berlin als Assistenzärztin in der Städtischen Kinderklinik Charlottenburg tätig.





DIFO-DRUCK SCHMACHT - BAMBERG RUF:62216